

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

E.A.P DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

**Factores de riesgo de hepatotoxicidad asociados al
tratamiento antirretroviral en pacientes VIH del
Consultorio Externo del Servicio de Medicina I del
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
(HNGAI): (1997-2003)**

TESIS

para optar el Título profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Mayte Milagros de la Cruz Rivera

Marianela Palpa Zavala

ASESOR

José Juárez Eyzaguirre

Lima – Perú

2008

DEDICADO A:

*A la memoria de mi madre, **JUSTINA**,
por ser la luz que guía mi vida.*

*A la memoria de mi abuelo, **JUSTINIANO**, porque en vida
me demostró cuán lejos se puede llegar con esfuerzo y dedicación,
por lo que lo admiro y respeto; por todo el amor, ejemplo,
sacrificio, comprensión y apoyo que me brindó,
siendo por siempre la razón de mi existir.*

*A mi abuela, **VICTORIA**,
por su sacrificio, comprensión y apoyo
a lo largo de toda mi vida.*

*A mis tías, **CATALINA, CONCEPCIÓN Y ALBERTINA**,
por ser como unas madres, brindándome amor,
constante apoyo incondicional
y enseñanzas .*

Mayte De la Cruz

DEDICADO A:

*A la memoria de mi padre, **WYLIOGO**,
por sembrar en mí el deseo de superación.*

*A mi mamá, **ZÓCIMA**, por su sacrificio,
compresión y apoyo incondicional.*

*A mis hermanos: **WILBER, WILLIAM Y MARLON**,
apoyos espirituales en mi trabajo diario, fuentes
permanentes de mi superación.*

*A mi familia y amistades las cuales me
ayudaron a ampliar mis conocimientos
y estar más cerca de mis metas
profesionales.*

Marianela Palpa

AGRADECIMIENTOS

*Nuestro agradecimiento y reconocimiento al **Mg. JOSÉ JUÁREZ EYZAGUIRRE**, asesor del presente trabajo, por su apoyo y oportunas recomendaciones para la realización de la presente tesis.*

*Nuestro sincero agradecimiento y eterno reconocimiento a la **Dra. LOURDES RODRÍGUEZ PIAZZE**, porque con su experiencia, constante apoyo, orientación brindada y su tiempo dedicado durante toda la investigación, han permitido la ejecución y el término de la presente tesis.*

Expresamos nuestro profundo reconocimiento a los Señores Miembros del Jurado Examinador y Calificador por sus valiosos aportes, el tiempo empleado y sugerencias en la calificación que han permitido enriquecer el presente trabajo:

*Presidenta: **Mg. JESÚS RUMICHE BRICEÑO.***

*Miembros: **Mg. LUIS ROJAS RÍOS,**
Q.F. ROSARIO CARREÑO QUISPE,
Dr. JOSÉ ORTIZ RODRÍGUEZ.*

ÍNDICE

RESUMEN

SUMMARY

I.-	INTRODUCCIÓN.....	1
II.-	GENERALIDADES.....	3
2.1	Definición.....	3
2.2	Etiología.....	6
2.3	Epidemiología.....	6
2.4	Fisiopatología y patogenie.....	6
2.5	Diagnóstico.....	7
2.6	Vigilancia analítica de los pacientes con infección por VIH.....	7
	2.6.1. Recuentos de linfocitos T CD4 ⁺	7
2.7	Manifestaciones clínicas.....	8
2.8	Tratamiento antirretroviral.....	10
	2.8.1 Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.....	11
	2.8.1.1 Zidovudina.....	12
	2.8.1.2 Didanosina.....	12

2.8.1.3	Lamivudina.....	13
2.8.1.4	Estavudina.....	13
2.8.2	Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.....	13
2.8.2.1	Efavirenz.....	14
2.8.2.2	Nevirapina.....	14
2.8.3	Inhibidores de proteasas.....	15
2.8.3.1	Saquinavir.....	15
2.8.3.2	Ritonavir.....	15
2.8.3.3	Lopinavir y ritonavir.....	16
2.8.3.4	Nelfinavir.....	16
2.8.3.5	Indinavir.....	16
2.9	Reacciones adversas	17
2.9.1	Toxicidad mitocondrial.....	18
2.9.2	Hipersensibilidad.....	19
2.10	Hepatotoxicidad.....	19
2.10.1	Definición de toxicidad hepática.....	21
2.10.2	Factores de riesgo.....	22

III.-	PARTE EXPERIMENTAL.....	24
3.1	Materiales	24
3.2	Métodos.....	24
3.3	Análisis estadístico.....	26
IV.-	RESULTADOS	27
V. -	DISCUSIÓN	47
VI. -	CONCLUSIONES	53
VII. -	RECOMENDACIONES.....	54
VIII. -	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
	ANEXOS	62

RESUMEN

Se estudiaron los factores de riesgo de la hepatotoxicidad en historias clínicas de pacientes VIH positivos que iniciaban por primera vez un tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), entre los años 1997 y 2003, en el consultorio externo del servicio de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), siendo la muestra de estudio conformada por 313 pacientes, de ambos sexos, mayores de 18 años y menores de 65 años, con tres a más meses de iniciado el tratamiento antirretroviral.

Los factores de riesgo de la hepatotoxicidad son: sexo, hepatitis crónica B y/o C, transaminasa glutámico pirúvica (TGP) basal elevada, transaminasa glutámico oxalacética (TGO) basal elevada, incremento en el conteo de las células CD4⁺ después del inicio del TARGA. Los resultados de nuestro estudio nos indican que el 54 % (169 pacientes) de la muestra estudiada (313 pacientes) desarrollaron hepatotoxicidad siendo los factores de riesgo: la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) basal elevada (14,38%), transaminasa glutámico oxalacética (TGO) basal elevada (15,66%). Para nuestro estudio, mediante evaluación estadística, no se evidenció como factor de riesgo al sexo, hepatitis B y/o hepatitis C ni el incremento en el conteo de las células CD4⁺ después del inicio del TARGA. La prevalencia de hepatotoxicidad es 53,99%.

Palabras clave: VIH, hepatotoxicidad, TGO, TGP, VHB, VHC.

SUMMARY

The risk factors for hepatotoxicity were studied in patient medical records from outpatients HIV (+) who received the first highly active antiretroviral therapy (HAART), from 1997 to 2003, in the doctor's office from the service of Medicine I in the Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), the studied sample was constituted by 313 patients, both genders, older than 18 years and younger than 65 years, with three and more months after starting antiretroviral therapy.

The risk factors for hepatotoxicity are: sex, hepatitis B virus (HBV) and/or hepatitis C virus (HCV), an elevated glutamate pyruvate transaminase (TGP) basal, an elevated glutamate oxaloacetate transaminase (TGO) basal, increase of CD4+ T-cell count at baseline. The results indicate that 54 % (169 patients) from the studied sample (313 patients) developed hepatotoxicity which the risk factors were: an elevated glutamate pyruvate transaminase (TGP) basal (14,38%), an elevated glutamate oxaloacetate transaminase (TGO) basal (15,66%). For our study, by statistical evaluation, there is no evidence for being a risk factor sex, hepatitis B virus (HBV) and/or hepatitis C virus (HCV) or increase of CD4+ T-cell count at baseline. The prevalence of hepatotoxicity is 53, 99 %.

Key words: HIV, hepatotoxicity, TGO, TGP, HBV, HCV.

I. INTRODUCCIÓN

Alrededor de 37 millones de adultos están infectados con VIH en todo el mundo y en América Latina 1,6 millones de personas son portadores del VIH. En el Perú, según la Oficina General de Epidemiología del Ministerio de Salud (OGE), hay 17 678 casos notificados de SIDA y 23 657 personas infectadas por el VIH desde 1983 hasta octubre del 2005; siendo el primer caso de SIDA en el Perú reportado en el año 1983.^{1, 2}

En Europa y América del Norte, el acceso a esquemas de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha propiciado un descenso de un 80% de la mortalidad por VIH después de cuatro años. Su gran difusión en la segunda mitad de la década de los 90, propició abordar los problemas relacionados al cumplimiento terapéutico, a la toxicidad, al fracaso inmunológico y virológico del tratamiento y a la aparición de resistencias.

Muchos estudios reflejan la importancia de los efectos adversos asociados al actual tratamiento contra el VIH; según los cuales, al menos el 40% de los pacientes que empiecen a recibir TARGA sufrirán una o más manifestaciones de reacciones adversas y probablemente tendrán que modificar su farmacoterapia durante el primer año. Puede tratarse, por ejemplo, de hepatotoxicidad, exantema, diarrea, anemia o neuropatía periférica.

Son necesarios métodos innovadores para poder evaluar la potencial toxicidad de los nuevos fármacos en todas sus fases preclínicas y clínicas. Es necesario prestar atención a los problemas de farmacoresistencia, de seguridad y tolerabilidad a largo plazo (mayor de 2 años) para garantizar que millones de personas reciban un tratamiento óptimo e ininterrumpido. Son preferibles los inconvenientes de la terapéutica a una muerte inexorable en ausencia de tratamiento; sobre todo, cuando la inquietud por la posible hepatotoxicidad impida el acceso al tratamiento en entornos con pocos recursos.³

Muchos de los fármacos que se emplean para tratar la infección por el VIH se metabolizan en el hígado y pueden causar lesión hepática. Se han informado reacciones hepáticas letales con una gran variedad de agentes antirretrovirales, entre ellos los análogos nucleósidos (zidovudina, estavudina y didanosina) y no nucleósidos (efavirenz y nevirapina) e inhibidores de proteasa (ritonavir).

Todo indica que son necesarios estudios destinados a determinar la prevalencia de hepatotoxicidad asociada a antirretrovirales, así como para reconocer el esquema antirretroviral con el más alto potencial hepatotóxico. La identificación de los factores de riesgo, asociados a hepatotoxicidad, permitirá un mejor seguimiento, optimización de la terapia antirretroviral en pacientes VIH, mejora de la calidad de vida del paciente y evitará la prolongación de estancias hospitalarias.

Por ello en el presente trabajo analizamos la prevalencia de hepatotoxicidad asociada a antirretrovirales, así como la identificación de los principales factores de riesgo, asociados a hepatotoxicidad.

Objetivo General

- Determinar los principales factores de riesgo de hepatotoxicidad asociados al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH (+) del consultorio externo de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).

Objetivos Específicos

- Identificar los factores de riesgo para hepatotoxicidad asociados a los esquemas de tratamiento antirretroviral de los pacientes VIH (+).
- Determinar los grados de hepatotoxicidad en los pacientes.
- Relacionar los factores de riesgo con la hepatotoxicidad.
- Determinar la prevalencia de hepatotoxicidad.

II. GENERALIDADES

2.1 DEFINICIÓN

ENFERMEDAD POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA: SIDA

El sida fue reconocido por primera vez el año 1981 en Estados Unidos, cuando los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) comunicaron la aparición inexplicable de neumonía por *Pneumocystis carinii*, así como del Sarcoma Kaposi en varones homosexuales previamente sanos.

El SIDA es una enfermedad retroviral caracterizada por una inmunodepresión profunda que conduce al desarrollo de infecciones oportunistas, neoplasias secundarias y manifestaciones neurológicas. El actual sistema de clasificación presentado por los CDC establece grupos según los cuadros clínicos asociados con la infección por el virus y el recuento de linfocitos T CD4⁺. El sistema se basa en tres niveles de recuento de los linfocitos en cuestión y en tres categorías clínicas:

Clasificación de infección por VIH según categorías clínicas ^a

	Categorías clínicas		
Conteo de células T CD4 ⁺ (Nº células/ µL)	A asintomático, aguda primaria VIH o PGL ^b	B sintomático, cuadros no A ni C	C cuadros definidores de sida
>500	A1	B1	C1
200 – 499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

^a Sistema de clasificación revisado en 1993 para la definición de casos de adolescentes y adultos con infección por el VIH y vigilancia extendida del sida

^b PGL, linfadenopatía generalizada persistente.

Condiciones incluidas en cada categoría clínica

(1) Categoría A: uno o varios de los cuadros enumerados a continuación en un adolescente o un adulto (>13 años) con infección por el VIH comprobada.

- No deben haberse producido cuadros pertenecientes a las categorías B ó C.
- Infección asintomática por el VIH
- Linfadenopatía generalizada persistente
- Infección aguda (primaria) por el VIH con enfermedad acompañante o antecedente de infección aguda por el VIH.

(2) Categoría B: aparición en un adolescente o adulto con infección por el VIH de cuadros sintomáticos que no están incluidos en los cuadros recogidos en la categoría C y que cumplen al menos uno de los siguientes criterios:

- a. Cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular.
- b. Cuadros cuya evolución clínica o sus necesidades terapéuticas están complicadas por la infección por VIH, en opinión del médico. Entre los ejemplos posibles se encuentran(aunque no se limitan a ellos) los siguientes:
 - Angiomatosis bacilar.
 - Candidiasis bucofaríngea(muguet)
 - Candidiasis vulvovaginal; persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento.
 - Displasia cervicouterina(moderada o intensa)/ carcinoma in situ.
 - Síntomas consuntivos con fiebre (38,5) o diarrea de más de un mes de duración.
 - Herpes zoster con al menos dos episodios distintos o que afecta a mas de un dermatoma.
 - Púrpura trombocitopénica idiopática.
 - Listeriosis
 - Enfermedad inflamatoria pélvica: sobre todo complicada con abscesos tuboováricos.

- Neuropatía periférica.
- Leucoplasia vellosa bucal

(3) Categoría C: cuadros recogidos en la definición de caso de vigilancia del sida.

- Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones.
- Candidiasis esofágica.
- Cáncer cervicouterino invasor.^c
- Enfermedad por el citomegalovirus(no hepática, esplénica o ganglionar)
- Retinitis por cigamegalovirus(con perdida de la visión)
- Coccidiomicosis diseminada o extrapulmonar.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiosis intestinal crónica(mas de un mes de duración)
- Síndrome de emaciación debido al VIH.
- Encefalopatía relacionada con el VIH.
- Herpes simple: úlceras crónicas (mas de un mes de duración) o bronquitis, neumonía o esofagitis.
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar.
- Isosporidiasis intestinal crónica.
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma de Burkitt.
- Linfoma cerebral primitivo.
- *Mycobacterium avium* o *M. kansasii* sistémico o extrapulmonar.
- *Mycobacterium tuberculosis* de cualquier localización(pulmonar o extrapulmonar)
- *Micobacterium*, otras especies identificadas o no, diseminada o extrapulmonar.
- Neumonía de repetición.
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Septicemia recidivante por *Salmonella*.
- Toxoplasmosis cerebral.

^c Añadido en la ampliación de la definición de caso de vigilancia del sida en 1993.

Con este sistema cualquier paciente con infección por el VIH con un recuento de linfocitos T CD4⁺ menor de 200 células/μL, sufre por definición, el SIDA.

2.2 ETIOLOGIA

El agente etiológico del SIDA es el VIH, que pertenece a la Familia de los retrovirus humanos (Retroviridae) dentro de la subfamilia Lentivirus.

En los pacientes con SIDA se han aislado 2 formas genéticamente distintas, pero ambas están relacionadas: el VIH -1 y el VIH -2. El primero es el tipo más frecuente asociado al SIDA en Estados Unidos, Europa, Canadá y África central, mientras que el VIH - 2 produce una enfermedad similar, sobre todo en África Occidental. Aunque distintos, el VIH - 1 y el VIH -2 poseen antígenos comunes.

2.3 EPIDEMIOLOGIA

La infección por VIH es una pandemia global. Actualmente se calcula que alrededor de 37 millones de adultos están infectados por VIH en todo el mundo y 2 tercios de ellos se encuentran en la África subsahariana; 50% de los casos son mujeres. Además, se calcula que 2.5 millones de niños menores de 15 años viven con VIH/SIDA. El principal mecanismo de transmisión del VIH en todo el mundo es sin lugar a dudas el contacto heterosexual, existiendo otras vías de transmisión.

En América Latina, unas 140 000 personas se infectaron por el VIH en 2005, lo que eleva a 1,6 millones el número de personas que viven con el virus. Hay aproximadamente 32 000 niños menores de 14 años infectados por el VIH. En 2005, el SIDA cobró unas 59 000 vidas. A final de 2005, alrededor de 294 000 personas estaban recibiendo terapia antirretrovírica en esta región, lo que supone el 73% de las 404 000 que se estima que la necesitaban^{1, 2}.

2.4 FISIOPATOLOGIA Y PATOGENIE

Dos son las dianas principales del VIH: el sistema inmunitario y el sistema nervioso central. La inmunodepresión profunda se debe a la infección e importante pérdida de las células T CD4⁺ y a la alteración funcional de las células T colaboradoras (células T CD4⁺) que logran sobrevivir.

La molécula CD4⁺ es un receptor de alta afinidad para el VIH, ello explica el tropismo selectivo del virus por las células T CD4⁺ y por otras células en concreto macrófagos/monocitos y células dendríticas/ de Langerhans, que también son CD4⁺.² Estas células se definen fenotípicamente por tener en su superficie la molécula CD4⁺, que funciona como el principal receptor celular del VIH. Recientemente se ha demostrado que, junto con las células CD4⁺ debe haber también un correceptor para que el VIH pueda fusionarse y penetrar en forma eficaz en las células diana. El VIH utiliza 2 correceptores fundamentales: el CCR5 y el CXCR4.

2.5 DIAGNÓSTICO

Se basa en la demostración de los anticuerpos anti-VIH, en la detección directa del VIH o algunos de sus componentes, o en ambos. Los anticuerpos anti-VIH suelen aparecer en la circulación entre 2 y 12 semanas después de la infección. La prueba convencional de detección sistemática del VIH es la prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), cuya sensibilidad supera el 99,5%. Aunque la prueba de ELISA tiene una extraordinaria sensibilidad, su especificidad no es óptima.

La prueba de confirmación más usada es la de transferencia Western.

2.6 VIGILANCIA ANALÍTICA DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

2.6.1 RECuentos de Linfocitos T CD4⁺

Es la prueba que generalmente se acepta como el mejor indicador de la competencia inmunitaria del paciente con infección por el VIH. Los pacientes que tienen recuentos de linfocitos T CD4⁺ menores de 200 células/ μ L se encuentran en situación de alto riesgo de contraer una infección por *Pneumocystis carinii*.

Por otro lado, aquellos pacientes que tienen recuentos inferiores a 50 células / μ L podrían padecer infección por citomegalovirus y por el complejo de *Mycobacterium avium*.

El inicio del tratamiento antirretroviral debe considerarse cuando el número de linfocitos T CD4⁺ desciende por debajo de 350 células/μL, si el descenso excede el 25% es una indicación para considerar un cambio en el tratamiento.

2.7 MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por VIH se extienden desde un síndrome agudo que se presenta en asociación con la infección primaria pasando por un estado asintomático prolongado hasta la fase de enfermedad avanzada.

Las manifestaciones clínicas típicas se dan en el cuadro siguiente:

Generales	Neurológicas
Fiebre	Meningitis
Faringitis	Encefalitis
Linfadenopatía	Neuropatía periférica
Cefalea/dolor retroorbitario	Mielopatía
Artralgias/mialgias	Dermatológicas
Letargo/malestar	Exantema eritematoso maculopapuloso
Anorexia/pérdida de peso	Úlceras mucocutáneas
Naúseas/vómitos/diarreas	

Son las responsables de al menos el 80 % de las muertes de los pacientes con sida. El espectro clínico de la enfermedad por el VIH esta en constante cambio porque los pacientes viven más tiempo y se están consiguiendo mejores técnicas terapéuticas y profilácticas.

La neumonía causada por el hongo oportunista *Pneumocystis carinii* representa una manifestación inicial en alrededor del 20% de pacientes, mientras el 50 % lo sufre en algún momento de la evolución de la enfermedad.

Cuando el herpes o las infecciones por hongos continúan presentándose, esto puede volverse un problema de calidad de vida. La terapia a largo plazo (mayor de 2 años) podría ser entonces la única opción viable para la persona. Es de suma importancia sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios de estos enfoques

con el fin de elegir la opción más adecuada. Algunos elegirán arriesgar perder opciones de tratamiento viables para resolver el problema de las infecciones recurrentes. Otros simplemente elegirán tratar estas infecciones a medida que se presenten con la esperanza de preservar los beneficios de la terapia.⁴

Las principales infecciones oportunistas que indican la presencia de SIDA son: ⁴

- El Cáncer cervical invasivo y/o recurrente a menudo causada por el virus del papiloma humano (VPH).
- Candidiasis (aftas) en la garganta (esófago, tráquea) o en los pulmones.
- Enfermedad por Citomegalovirus (CMV) en un órgano distinto al hígado, el bazo o los ganglios linfáticos, incluyendo los ojos (retinitis por CMV).
- Coccidioidomicosis extrapulmonar y diseminada.
- Criptococcosis extrapulmonar.
- Criptosporidiosis con diarrea por más de un mes.
- Encefalopatía por el VIH (“demencia por VIH” o “demencia por SIDA”).
- Herpes simple (VHS).
- Histoplasmosis extrapulmonar y/o diseminada.
- Isosporiasis con diarrea que dure por más de un mes.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Linfoma del cerebro, Linfoma tipo Burkitt o no del tipo Burkitt y Linfoma inmunoblástico.
- MAC (complejo de *Micobacterias avium*) o enfermedad *M. kansasii* y *Micobacterias* de tipo desconocido extrapulmonar y/o diseminada.

- Neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP).
- Neumonía recurrente.
- Sarcoma de Kaposi (KS).
- Septicemia recurrente por *Salmonella*.
- Síndrome de desgaste por el VIH.
- Toxoplasmosis del cerebro en personas mayores de un mes de edad.
- Tuberculosis por micobacterias (TB).

2.8 TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL

El tratamiento antirretrovírico específico y el tratamiento antimicrobiano, así como la profilaxis resultan esenciales para proporcionar a los pacientes la mejor oportunidad de vivir una vida larga y sana, a pesar de la infección.

La clave del tratamiento es el uso combinado de medicamentos antirretrovíricos. Después del uso generalizado del TARGA en Estados Unidos en 1995, se ha observado una notable reducción en la mayor parte de los procesos definidores de SIDA. La supresión de la replicación del VIH es un componente esencial en la prolongación de la vida y en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.⁵

El tratamiento efectivo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) requiere esquemas de tratamiento constituido de 3 o 4 drogas, un tratamiento complejo, comúnmente asociado con efectos adversos.⁶

Los fármacos autorizados en la actualidad para el tratamiento de la infección por el VIH corresponden a tres categorías: los que inhiben a la enzima transcriptasa inversa vírica, los que inhiben a la enzima proteasa vírica y los que interfieren con el ingreso del virus en la célula.

Entre los inhibidores de la transcriptasa inversa tenemos los análogos nucleósidos como la zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, emtricitabina y los análogos no nucleósidos como la nevirapina, delavirdina y efavirenz ⁵. Por otro lado, también se tiene a los inhibidores de proteasas como el saquinavir, ritonavir, lopinavir y ritonavir, nelfinavir.

Las concentraciones plasmáticas de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa e inhibidores de proteasas puede ser incrementados como resultado de la disfunción hepática, ya que estas drogas son extensamente metabolizadas por las enzimas hepáticas del citocromo P450 (particularmente CYP3A4). ⁷

2.8.1 Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa

Los análogos de los nucleósidos (zidovudina, estavudina, lamivudina y didanosina) actúan al inhibir la síntesis de ADN, la toxicidad ocurre cuando se inhiben no sólo las ADN polimerasas víricas sino también las celulares del paciente, y en este caso la diana subcelular suele ser la gamma-polimerasa del ADN mitocondrial en determinados tejidos. Aunque los análogos de los nucleósidos son seguros a corto plazo (menor de 2 años), su uso a largo plazo (mayor de 2 años) puede acompañarse de efectos tóxicos sobre la fosforilación oxidativa en varios tejidos. Las manifestaciones clínicas de esta alteración metabólica concuerdan con las que se producen en ciertas enfermedades mitocondriales e incluyen miopatía, neuropatía, acidosis láctica, fracaso pancreático exocrino, mielotoxicidad e insuficiencia hepática. ⁸

Actúan como inhibidores competitivos de la ARN/ADN polimerasa de la transcriptasa inversa del VIH y causa la terminación de la cadena durante el crecimiento de la cadena del ADN viral. Muchos de los efectos colaterales importantes y limitantes para el tratamiento de estos agentes pueden estar relacionados con los efectos en las ADN polimerasas humanas, en particular, la ADN polimerasa gamma mitocondrial. La depleción del ADN mitocondrial durante la terapia crónica con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa puede permitir la disfunción respiratoria celular y toxicidades específicas por la droga tanto en los tejidos como generalizada. ⁹

Raros casos de esteatohepatitis hepática y hepatitis fulminante han sido reportados con tratamientos antirretrovirales que incluyen a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. Las mujeres y obesos pueden estar en grave riesgo de desarrollar toxicidad mitocondrial, siendo estas toxicidades mediadas por la inhibición de los análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa del ADN polimerasa mitocondrial.⁷

2.8.1.1 Zidovudina

Es un análogo de la desoxitimidina que se absorbe bien en el intestino y se distribuye a la mayor parte de los tejidos y líquidos corporales, incluyendo el líquido cefalorraquídeo, donde las concentraciones del fármaco alcanzan hasta el 60 a 65 % de las concentraciones plasmáticas.

El efecto adverso más común es la mielosupresión, ocasionando la anemia o neutropenia. Puede haber intolerancia gástrica, cefalea e insomnio, pero tienden a resolverse durante el curso del tratamiento.¹⁰

2.8.1.2 Didanosina

Es un análogo sintético de la dexosiadenosina. En pH ácido, la hidrólisis de la unión glucosídica, inactivan el compuesto. Las concentraciones séricas máximas son, en promedio, de 1 ug/mL, después de la administración de una dosis de 300 mg. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo del medicamento corresponden aproximadamente a 20 % de las concentraciones séricas.

El efecto adverso más común asociado con el uso de didanosina es la pancreatitis dependiente de la dosis. Otros factores de riesgo para pancreatitis (alcoholismo, hipertrigliceridemia) son contraindicaciones relativas para la administración de didanosina.

Otros efectos adversos incluyen: neuropatía distal dolorosa de las zonas periféricas, diarrea, hepatitis, ulceraciones esofágicas, miocardiopatía y efectos tóxicos en el sistema nervioso central (cefalea, irritabilidad, insomnio).

2.8.1.3 Lamivudina

Análogo de la citosina, su biodisponibilidad por vía oral es superior a 80 % y no depende de los alimentos. Las concentraciones séricas máximas después de la ingestión de dosis estándares son 1.5 +/- 0,5 ug/mL, y la unión a proteínas es menor de 36%.

Los efectos adversos potenciales son cefalea, insomnio, fatiga y malestar gastrointestinal.

2.8.1.4 Estavudina

Análogo de la timidita, tiene una alta biodisponibilidad después de la administración por vía oral (86%) que no depende de los alimentos. La vida media plasmática es de 1,22 horas; la vida media intracelular es de 3,5 horas; las concentraciones promedio en el líquido cefalorraquídeo son 55% respecto a las concentraciones plasmáticas.

El mayor efecto tóxico limitante es la neuropatía periférica sensitiva que depende de la dosis, esta puede incrementarse cuando se administra la estavudina con otros inductores de neuropatía como zalcitabina y didanosina. Otros efectos adversos adicionales son pancreatitis, artralgias y elevación de las aminotransferasas. El uso de estavudina ha sido asociado como factor de riesgo para hepatotoxicidad.¹¹

2.8.2 Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Dos mecanismos se han propuesto como causa de hepatotoxicidad en pacientes que reciben análogos no nucleósidos (efavirenz y nevirapina): el primero sería debido a reacción alérgica al fármaco, y por tanto no sería

dosis dependiente, aparecería de forma precoz al administrar el fármaco y estaría acompañado en muchas ocasiones de síntomas sistémicos y eosinofilia. El segundo mecanismo estaría asociado a daño directo sobre el hígado y por tanto no diferente al de otros fármacos, sería dosis-dependiente y aparecería durante el tratamiento prolongado.⁸

Muestran actividad únicamente con VIH-1. Todos los compuestos de esta clase son metabolizados por el sistema CYP450. De los regímenes con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, aquellos que tienen nevirapina o efavirenz, son más probables de estar asociados con hepatotoxicidad severa.¹²

El incremento en el nivel de las células CD4 mayor de 50 células/ μ L se asocia con hepatotoxicidad en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.¹³

2.8.2.1 Efavirenz

Debido a su vida media prolongada (40 a 55 horas) se puede administrar una vez al día. Se absorbe moderadamente bien después de la administración por vía oral (45%) y la biodisponibilidad se incrementa hasta 65 % después de la ingestión de una dieta rica en grasa.

Los principales efectos adversos son a nivel del SNC (mareo, insomnio, cefalea, confusión, amnesia, agitación, depresión, pesadilla, euforia); se pueden presentar hasta en 50 % de los pacientes. También se ha reportado erupción cutánea al inicio del tratamiento hasta en 28% de los pacientes, es habitualmente leve a moderada y generalmente se alivia a pesar de continuar la administración del medicamento. Entre otras reacciones potenciales tenemos: náuseas, vómitos, diarrea, cristaluria, aumento de las enzimas hepáticas e incremento de los valores totales de colesterol en 10 a 20%.

2.8.2.2 Nevirapina

Tiene potente actividad contra VIH-1. Es activa en varias líneas celulares como linfocitos T y macrófagos.

Los alimentos o antiácidos no afectan la biodisponibilidad de la nevirapina. Cruzan fácilmente la placenta y se ha detectado en la leche materna.

Los efectos adversos más frecuentes incluyen exantemas, fiebre, cefalea, somnolencia, náuseas, rash e incremento de la concentración de las enzimas del hígado. Siendo esta última más común en mujeres y en aquellos que tienen un conteo celular CD4 elevado, y cuando es usado durante el embarazo. Los factores de riesgo asociados a la hepatotoxicidad con el uso de nevirapina incluyen niveles elevados de enzimas hepáticas (TGO y TGP) o coinfección con hepatitis B o hepatitis C.^{7,14}

Las enzimas hepáticas en pacientes que reciben nevirapina deben ser estrechamente monitoreados, particularmente durante de las primeras ocho semanas de tratamiento.¹⁵

2.8.3 INHIBIDORES DE PROTEASAS

2.8.3.1 Saquinavir

La biodisponibilidad era muy baja (4%), por lo que fue reemplazado por la formulación de cápsula de gel suave en la cual la absorción se incrementó aproximadamente 3 veces.

Los efectos adversos reportados incluyen malestar gastrointestinal (náuseas, diarrea, malestar abdominal, dispepsia) y rinitis.

2.8.3.2 Ritonavir

Es un inhibidor de las proteasas. Es de alta biodisponibilidad, cerca al 75%, que puede ser mayor cuando se administra junto con alimentos. El metabolismo se halla a cabo a través de las isoformas CYP3A4 y CYP2D6, la excreción es fundamentalmente en las heces.

Los efectos adversos más comunes de ritonavir incluyen alteraciones gastrointestinales, parestesia, aumento de las concentraciones de transaminasas hepáticas, alteraciones del sentido del gusto e hipertrigliceridemia. Las náuseas, vómitos y dolor abdominal, son típicos de las primeras semanas de tratamiento.

2.8.3.3 Lopinavir y Ritonavir

Se administran asociados; lopinavir 100 y ritonavir 400, la dosis subterapéutica de ritonavir inhibe el metabolismo de lopinavir a cargo de CYP3A, lo que origina incremento de la exposición a lopinavir, manteniendo una potente supresión viral, proporcionando una barrera farmacológica para la resistencia, además de mejorar la adherencia del paciente al tratamiento, debido a que se reduce el número de tabletas al día.

La absorción se incrementa con la ingesta de alimentos.

Los efectos adversos más comunes son diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos y astenia.

2.8.3.4 Nelfinavir

El nelfinavir tiene una mayor absorción cuando es ingerido con alimentos, se une fuertemente a proteínas (>98%), se metaboliza en el hígado a través de la CYP3A, y se excreta fundamentalmente en las heces. La vida media plasmática en humanos es de 3.5 a 5

horas. Los efectos adversos más comunes son diarrea y flatulencia.

2.8.3.5 Indinavir

Después de ingerido, el indinavir se absorbe rápidamente y en 0,8 horas en promedio se alcanza concentraciones máximas en suero. La absorción no es modificada por las comidas con poca grasa pero las que abundan en calorías, grasas y proteínas, la disminuyen 75%. El indinavir es objeto del metabolismo extenso por el CYP3A4 del hígado. La unión del indinavir a las proteínas plasmáticas es de 60%. El efecto adverso común es la cristaluria, 3 % de los enfermos presentan nefrolitiasis, la administración prolongada puede acompañarse de redistribución de la grasa en algunos pacientes. Se han observado problemas del cabello y la piel como: alopecia, sequedad cutánea, labios agrietados y secos, uñas encarnadas.

Los pacientes que reciben indinavir desarrollan hiperbilirrubinemia más frecuentemente que otros inhibidores de proteasas.¹⁶

2.9 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas han sido reportadas con el uso de casi todos los antirretrovirales, estos efectos se pueden presentar al inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) o aparecer a largo plazo (mayor de 2 años) y son una de las condiciones por las cuales se cambian los esquemas de tratamiento y por la que se observa poca adherencia por parte de los pacientes.⁵

Estos efectos pueden afectar todos los sistemas del cuerpo y varían desde serios hasta incómodos pero son eventos manejables. Algunos son específicos a determinados medicamentos particulares y pueden ser resueltos mediante el intercambio con un fármaco similar. Sin embargo algunos efectos se pueden observar en todos los medicamentos de una clase, lo cual puede limitar el uso futuro de esos medicamentos. Los efectos adversos a la terapia antirretroviral son relativamente comunes, reportados en casi 50 % de los pacientes y encabezan como

causa de la pobre adherencia a los esquemas de tratamiento antirretrovirales. Intentos para controlarlos han incluido temporales interrupciones en el tratamiento, monitoreo terapéutico de la droga, y una cuidadosa observación de los complejos esquemas de tratamiento. Cerca al 25 % de los pacientes suspende o altera su tratamiento antirretroviral dentro del año de iniciación del mismo, debido a los efectos adversos. Es probable que esto pueda tener como resultado el desarrollo de resistencias, así como una pérdida de la eficacia y de opciones futuras de tratamiento.^{6, 17}

Serios efectos adversos, que pueden ser mortales (grado 4 que se define como la elevación de TGO y/o TGP ≥ 10 veces los valores máximos normales)¹⁸ asociado con la terapia antirretroviral de gran actividad son tan importantes y mas probable de ocurrir como un evento definido del VIH, como recientemente fue demostrado por Reisler et al., en su estudio de 2947 pacientes con tratamiento antirretroviral, quienes fueron seguidos por una media de 20,7 meses, encontraron que 675 pacientes experimentaron eventos de grado 4(11,4 casos por 100 pacientes por año) comparado a 333 pacientes (5,6 casos por 100 pacientes por año) quienes desarrollaron eventos asociados al VIH. O'Brien et al encontró que después de una media de 8,1 meses, 61 % de 345 pacientes tuvieron un cambio o descontinuaron su tratamiento antirretroviral, 24 % debido a eventos adversos.

En un estudio de Ammassari et al, 22% de 358 pacientes reportaron no adherencia a su tratamiento antirretroviral, con una frecuencia de moderada a severa los síntomas o efectos adversos a la medicación desde 3,6 % al 30 %.⁶

En un estudio de cohorte del VIH suizo que involucró 1160 pacientes se evidenciaron eventos adversos, los cuales fueron detectados en un 47 % por la clínica y 27 % mediante exámenes de laboratorio, ambos asociados con su potente combinación antirretroviral.^{10, 19}

Entre las principales reacciones de toxicidad que se presentan con el TARGA tenemos: toxicidad mitocondrial,^{19, 20} hipersensibilidad y lipodistrofia, los dos primeros relacionados con la toxicidad hepática.²¹

2.9.1 Toxicidad mitocondrial

Los inhibidores nucleósidos y nucleótidos monofosforilados de la transcriptasa inversa son ambos fosforilados intracelularmente para activar la forma trifosfato y luego incorporarlo dentro de la cadena de ADN sintetizado por la transcriptasa inversa del ADN. La carencia de un 3-hidroxilo en los análogos nucleósidos y nucleótidos monofosforilados de la transcriptasa inversa evita la terminación de la cadena de ADN viral.²¹

Las principales toxicidades de los inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa, particularmente de mediano a largo plazo se cree que es secundaria a la inhibición de la polimerasa β y gamma del ADN mitocondrial resultando en disminución de la síntesis de las enzimas mitocondriales que generan ATP por fosforilación oxidativa.^{9, 20} Este tipo de toxicidad sistémica involucra al hígado así como a otros órganos y puede conducir a daño hepático y acidosis láctica. La probabilidad de que una reacción adversa esté asociada con un tipo de droga (zalcitabina > didanosina > estavudina > lamivudina > zidovudina > abacavir) y la duración de la exposición (mayor de un año).^{20, 22, 23}

2.9.2 Hipersensibilidad

La patogénesis de la hipersensibilidad es desconocida. Las causas y mecanismos sugeridos incluyen: el grado de inmunodeficiencia o activación inmune, la terapia a largo plazo y dosis alta, la alteración del metabolismo de la droga asociado con la deficiencia de glutatión o fenotipo de acetilador lento y las infecciones coexistentes con citomegalovirus o virus de Epstein-Barr.²¹

2.10 HEPATOTOXICIDAD

En el paciente que recibe terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) y experimenta un aumento inexplicable de las transaminasas hepáticas es alta la probabilidad de que presente hepatotoxicidad. La hepatotoxicidad está bien descrita como un componente del amplio espectro de toxicidad en la TARGA, siendo una causa importante para la discontinuación o interrupción de la terapia.^{14, 24} La

hepatotoxicidad asociada a la terapia antirretroviral ha sido estimada que ocurre en más del 30% de pacientes con VIH tratados con TARGA.²⁵

El uso del TARGA para el VIH ha sido asociado con hepatotoxicidad severa y muerte. La expectativa de vida de pacientes VIH (+) ha cambiado drásticamente en los dos últimos años después de la introducción de la combinación triple de drogas, principalmente aquellas que incluyen inhibidores de proteasas, sin embargo problemas en el rendimiento y efectos adversos se han convertido ahora en evidentes como una causa limitada de beneficio en una proporción sustancial de individuos.^{12, 15}

Se ha calculado que aproximadamente un tercio de las muertes en estos pacientes se debe a algún tipo de hepatopatía. Esto es sobre todo un reflejo de los problemas que se observan en el ámbito de la coinfección con la hepatitis B o C, pero también es una consecuencia de la lesión hepática, en particular la esteatosis, que se puede observar en el contexto del tratamiento con análogos de los nucleósidos.^{20, 21}

Alrededor del 95 % de los individuos con enfermedad por el VIH tienen datos de infección por el HBV; entre 5 y 40 % de los pacientes padece una coinfección con el virus de la hepatitis C y la coinfección con los virus de las hepatitis D, E, G o cualquiera de ellos es frecuente.²⁶

Los pacientes infectados con VIH-1 coinfectados con VHB ó VHC tuvieron un riesgo considerable de elevar las enzimas hepáticas con TARGA, por consiguiente, incremento del riesgo de hepatotoxicidad.^{27, 28}

Los individuos coinfectados con hepatitis C parecen tener una progresión más rápida a la enfermedad por VIH que los pacientes infectados sólo con VIH.²⁹ La coinfección con el virus de la hepatitis C es altamente prevalente y provee indicaciones de que el daño hepático puede ser causado por reconstitución inmune y relacionado con la exacerbación de la hepatitis viral.³⁰

Se han informado reacciones hepáticas letales con una gran variedad de agentes antirretrovirales, entre ellos inhibidores de la transcriptasa inversa: análogos nucleósidos (zidovudina, estavudina y didanosina) y no nucleósidos (efavirenz y nevirapina) e inhibidores de proteasa (ritonavir)

Los análogos de los nucleósidos actúan inhibiendo la síntesis del ADN. Esto puede lesionar las mitocondrias y por lo tanto alterar el metabolismo oxidativo.

En los inhibidores de proteasas, el riesgo de hepatotoxicidad es mayor en aquellos con coinfección de hepatitis viral crónica, en aquellos con estados avanzados de fibrosis hepática, y en individuos que hayan recibido previos tratamientos antirretrovirales.⁷

La administración de nevirapina se ha acompañado de hepatitis colestásica, necrosis hepática e insuficiencia hepática en ocasiones letales. El indinavir puede producir elevaciones leves a moderadas de la bilirrubina sérica en 10 a 15 % de los pacientes con producción de un síndrome semejante al de Gilbert. Puede observarse un patrón semejante de necrosis hepática cuando se administra atazanavir.

2.10.1 DEFINICIÓN DE TOXICIDAD HEPÁTICA

Grados y severidad

Hay una amplia variabilidad entre los estudios en los criterios para categorizar la severidad de la hepatotoxicidad. Uno de los más aceptados es la clasificación de los casos de hepatotoxicidad según los grados definidos por AIDS Clinical Trials Group.¹⁸

La presencia de enzimas hepáticas elevadas está influenciada más por el historial médico y los antecedentes clínicos de los pacientes que por la terapia antirretroviral. Estas variables vinculadas a los pacientes deben ser tomadas en cuenta para evitar el retiro de un tratamiento no garantizado.³¹ Las enzimas hepáticas elevadas (TGP y TGO) pueden estar relacionadas con toxicidad mitocondrial asociado al uso de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, reacciones de hipersensibilidad asociadas con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa o con la enfermedad de reconstitución inmune asociada con hepatitis viral crónica.^{23, 24} Las pruebas de función hepática como la de transaminasas hepáticas son importantes para evaluar la progresión clínica del VIH.³²

La coinfección con hepatitis C y niveles elevados al inicio del tratamiento del TARGA son importantes predictores de progresión de la TGP a niveles mayores o iguales de 200 U/L.³³

Los cambios de TGP y TGO serológico desde niveles de pretratamiento a un nivel más alto durante el tratamiento, permitirá categorizar la hepatotoxicidad según una escala estandarizada de grado, que es la siguiente:¹⁸

- Grado 0: se define como las elevaciones de TGO y/o TGP < 1,25 veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal).
- Grado 1: se define como las elevaciones de TGO y/o TGP entre 1,25 y 2,5 veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal).
- Grado 2: se define como las elevaciones de TGO y/o TGP entre 2,6 y 5 veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal).
- Grado 3: se define como las elevaciones de TGO y/o TGP entre 5,1 y 10 veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal).
- Grado 4: se define como las elevaciones de TGO y/o TGP ≥ 10 veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal).¹⁸

Según la severidad de la hepatotoxicidad puede clasificarse en leve (menos de 5 veces por encima del límite superior normal), moderada (entre 5 y 10 veces por encima del límite superior normal) y severa (más de 10 veces por encima del límite superior normal).^{30, 34}

Sin embargo, los grados 3 y 4 suelen considerarse conjuntamente como hepatotoxicidad severa.^{18, 35}

2.10.2 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo más conocidos para la hepatotoxicidad son: hepatitis crónica B y C, un alto incremento en el conteo de las células CD4 después

del inicio del tratamiento antirretroviral y niveles basales altos de alanina aminotransferasa.¹⁸

Muchos autores han identificado otro factor de riesgo para el desarrollo de toxicidad hepática derivada del TARGA, tales como la presencia inicial elevada de transaminasas, edad, sexo femenino, monoterapia inicial, primer tratamiento antirretroviral, carencia de respuesta al TARGA (solamente observados hasta los 12 meses), y un incremento en el conteo de las células CD4⁺ después de la iniciación del TARGA.^{36, 37}

El consumo de alcohol, reciente inicio de tratamiento con nevirapina o alta dosis de ritonavir, niveles basales elevados de TGP, sexo femenino, coinfección de hepatitis B o hepatitis C han sido considerados como factores de riesgo para la hepatotoxicidad severa en pacientes que toman antirretrovirales.^{15, 24, 37}

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiales

- Historias clínicas de los pacientes del Consultorio Externo de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).
- Ficha de recolección de datos de los pacientes del Consultorio Externo de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).
- Listado de los pacientes del Consultorio Externo de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).
- Base de datos computarizado con los datos generales de los pacientes del Consultorio Externo de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).
- Base de datos computarizado con los datos de los esquemas de tratamiento, transaminasas hepáticas y marcadores virales de los pacientes del Consultorio Externo de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).
- Clasificación de los casos de hepatotoxicidad según los grados definidos por AIDS Clinical Trials Group.¹⁸
- Esquemas de tratamiento antirretroviral elaborados por el Comité Farmacológico del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

3.2 Métodos

- **Tipo de estudio:** Descriptivo retrospectivo.
- **Área del estudio:** Consultorio Externo de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI)

- **Población del estudio:** 522 historias clínicas de los pacientes VIH (+) que iniciaban por primera vez un tratamiento antirretroviral en cualquiera de los esquemas presentados, entre los años 1997 y 2003, los cuales tienen un seguimiento en el consultorio externo del servicio de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).
- **Muestra en estudio:** 313 historias clínicas de los pacientes VIH (+) que iniciaban por primera vez un tratamiento antirretroviral en cualquiera de los esquemas presentados, entre los años 1997 y 2003, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión.
- **Criterios de inclusión:** Historias clínicas de los pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años y menores de 65 años, con un tiempo mayor o igual de tres meses de iniciado el tratamiento antirretroviral, con estudio basal de bioquímica hepática y marcadores virales para hepatitis.
- **Criterios de exclusión:** Se excluye a las historias clínicas de los pacientes con enfermedades oportunistas agudas o aquellos con enfermedades crónicas que toman otra medicación además de la antirretroviral u otras enfermedades hepáticas diferentes a la hepatitis B y/o C.
- **Metodología**

Dada la naturaleza del estudio, no requerimos un consentimiento informado del paciente; ya que según el título II, capítulo I, artículo 25 e inciso c de la Ley General de Salud del Perú, exceptúa de dicho consentimiento cuando la información es utilizada con fines académicos o de investigación científica siempre que la información obtenida de la historia clínica sea confidencial.³⁸

Se realizó la revisión de historias clínicas y los resultados de los exámenes clínicos que documenten el seguimiento del paciente en cuanto a bioquímica hepática, marcadores virales para hepatitis y tratamientos antirretrovirales en el tiempo.

Se clasificó los casos de hepatotoxicidad según los grados definidos por AIDS Clinical Trials Group, considerando los valores máximos normales del aspartato aminotransferasa (TGO) (0-37 U/L) y de la alanina

aminotransferasa (TGP) (0-41 U/L). Los cambios de TGP y TGO serológico desde niveles de pretratamiento a un nivel más alto durante el tratamiento, permitieron categorizar la hepatotoxicidad según una escala estandarizada de grado desde grado 0 hasta grado 4.²

3.3 Análisis Estadístico

- Para el análisis se utilizó el software SPSS (versión 15,0).
- Para la identificación de los factores de riesgo que están asociados a la presencia de hepatotoxicidad severa, porque el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad severa es mayor durante los primeros meses después de empezar la terapia antirretroviral, se realizó una regresión de Cox con covariables dependientes del tiempo (tratamiento antirretroviral al tercer mes, a los 6 meses hasta los 60 meses de tratamiento); tomándose como covariables dependientes del tiempo, la mediana de los niveles de carga viral (Log) y de células CD4 ambos obtenidos después de empezar la terapia antirretroviral.
- Para realizar el análisis estadístico de los datos se consideró al inicio de la terapia antirretroviral las siguientes características en los 313 pacientes: edad, sexo, mediana del conteo de células CD4, mediana de los niveles de carga viral (Log), niveles de TGO y TGP basal, estado de hepatitis B (HBV), estado de hepatitis C (HCV), tipo de esquema, tiempo de tratamiento en meses, tiempo en que presentó la hepatotoxicidad severa, entre otros.
- Para hallar los factores asociados a la presencia de hepatotoxicidad se realizó una prueba no paramétrica de Chi Cuadrado a un nivel de significancia del 5% obteniéndose los valores p.

IV. RESULTADOS

**Tabla 1. Distribución de pacientes según grupos de edad
(HNGAI – 1997 a 2003)**

Grupos de edad (años)	N	%
18-19	2	0,64
20-24	5	1,60
25-29	22	7,03
30-34	57	18,21
35-39	59	18,85
40-44	57	18,21
45-49	39	12,46
50-54	28	8,95
55-59	22	7,03
60-64	7	2,24
65	15	4,78
TOTAL	313	100,00

Edad (mediana)	41 años
----------------	---------

Rango intercuartílico [IQR]	[34-48]
-----------------------------	---------

La mediana de la edad de los 313 pacientes es 41 años.

**Tabla 2. Distribución de pacientes según sexo
(HNGAI – 1997 a 2003)**

Sexo	N	%
Varones	218	69,65
Mujeres	95	30,35
Total	313	100,00

Podemos observar que el porcentaje de varones es mayor en la muestra **(69,65%)**

**Tabla 3. Clasificación de pacientes según sus niveles basales de enzimas hepáticas
(HNGAI – 1997 a 2003)**

Enzimas hepáticas Basales (U/L)	Normal		Elevado		Total	
	N	%	N	%	N	%
TGO (Transaminasa glutámico oxalacética)	223	71,38	90	28,62	313	100
TGP (Transaminasa glutámico pirúvica)	236	75,52	77	24,48	313	100

Tabla 4. Distribución de pacientes según esquema de tratamiento antirretroviral (HNGAI – 1997 a 2003)

Denominación	Composición	N	%
A	Efavirenz (EFV) 100 mg + [Estavudina (D4T) 40 mg ó Zidovudina (AZT) 300 mg]+ Lamivudina (3TC) 150 mg	159	50,8
B	[Estavudina (D4T) 40 mg ó Zidovudina (AZT) 300 mg]+ Lamivudina (3TC) 150 mg + 2 Inhibidores de Proteasas ¹	29	9,27
C	[Zidovudina (AZT) 300 mg ó Lamivudina (3TC) 150 mg] + Didanosina (DDI) 100 mg + Indinavir (IND) 200 mg	35	11,18
D	[Zidovudina (AZT) 300 mg ó Didanosina (DDI)100 mg] + [Lamivudina (3TC) 150 mg ó Estavudina (D4T) 40 mg] + Nelfinavir (NEL) 250 mg	51	16,29
E	Atazanavir (ATZ) 100 mg+ Estavudina (D4T) 40 mg + Lamivudina (3TC) 150 mg	17	5,43
F	Otros ²	22	7,03
Total		313	100,00

¹ Indinavir 100 mg+ Ritonavir 100 mg ó Saquinavir 200 mg+ Ritonavir 100 mg ó Lopinavir + Ritonavir 100 mg (Kaletra)

² [Zidovudina (AZT) 300 mg ó Estavudina (D4T) 40 mg+ Lamivudina (3TC) 150 mg + Nevirapina (NVP) 200 mg],
[Abacavir (ABC) 300 mg + Lamivudina (3TC) 150 mg + Efavirenz (EFV) 100 mg ó Nevirapina (NVP) 200 mg],
[Abacavir (ABC) 300 mg + Didanosina (DDI) 100 mg + Saquinavir 200 mg / Ritonavir 100 mg],
[Zidovudina (AZT) 100 mg + Didanosina (DDI) 100 mg + Saquinavir 200 mg /Ritonavir 100 mg]

Tabla 5. Distribución de pacientes según tipo de esquema de tratamiento antirretroviral y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

Tipo de esquema	HEPATOTOXICIDAD						Esquema de TARGA
	Presentan		No presentan		Total		
	n	%	n	%	n	%	
A	91	28,44	70	22,36	159	50,80	ns
B	17	5,75	11	3,51	29	9,27	ns
C	18	6,07	16	5,11	35	11,18	ns
D	24	7,67	27	8,63	51	16,29	ns
E	8	2,56	9	2,88	17	5,43	ns
F	11	3,51	11	3,51	22	7,03	ns
Total	169	54	144	46	313	100	ns

Chi cuadrado: 2,47 P=0.78>0.05 no existe significación estadística

Se observa que del total de pacientes con presencia de hepatotoxicidad, el 28,44% tiene el esquema A, el 5,75% tiene el esquema B, el 6,07 % tiene el esquema C, el 7,67% tiene el esquema D, el 2,56% tiene el esquema E y el 3,51% tiene otros esquemas (F). No se encontró significación estadística entre hepatotoxicidad y esquema de tratamiento ($P<0.05$).

Tabla 6. Distribución de pacientes según grupos de edad y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

Edad	HEPATOTOXICIDAD						Edad
	Presentan		No presentan		Total		
	n	%	n	%	n	%	
18-19	0	0	2	0,64	2	0,64	s
20-24	3	0,96	2	0,64	5	1,60	s
25-29	10	3,20	12	3,83	22	7,03	s
30-34	24	7,67	33	10,54	57	18,21	s
35-39	32	10,22	26	8,30	58	18,85	s
40-44	32	10,22	25	7,98	57	18,21	s
45-49	22	7,03	18	5,75	40	12,46	s
50-54	19	6,07	8	2,56	27	8,95	s
55-59	14	4,47	9	2,88	23	7,03	s
60-64	5	1,6	2	0,64	7	2,24	s
>65	8	2,56	7	2,24	15	4,79	s
Total	169	54	144	46	313	100	s

Chi cuadrado: 4.65 P=0.03<0.05 existe significación estadística

Se observa que del total de pacientes con presencia de hepatotoxicidad, 10,22 se encontró tanto en los rangos de 35 a 39 años y de 40 a 44 años; el 7,67% se encuentra en el rango de 30 a 34 años. Se encontró significación estadística entre hepatotoxicidad y edad ($P<0.05$).

Tabla 7. Distribución de pacientes según sexo y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

Sexo	HEPATOTOXICIDAD				Total		Sexo
	Presentan		No presentan				
	n	%	n	%	n	%	
Mujer	42	14,38	53	15,97	95	30,35	ns
Hombre	127	39,62	91	30,03	218	69,65	ns
total	169	54	144	46	313	100	ns

Chi cuadrado: 2.41 P=0.12>0.05 no existe significación estadística

Se observa que del total de pacientes con presencia de hepatotoxicidad, 39,62 % son hombres y el 14,38 % son mujeres. No se encontró significación estadística ($P < 0.05$).

Tabla 8. Distribución de pacientes según grados de hepatotoxicidad durante el tratamiento antirretroviral (HNGAI – 1997 a 2003)

Grado de hepatotoxicidad	N	%
Grado 0	144	46,01
Grado 1	102	32,59
Grado 2	44	14,05
Grado 3 y Grado 4	23	7,35
Total	313	100,00

Se observa que **46,01%** de los pacientes tuvieron un grado de hepatotoxicidad 0, lo cual es un porcentaje significativo con respecto a los otros grados de hepatotoxicidad, siendo relevante también el grado 1 (**32,59%**), mientras que el grado 3 y 4 (**7,35%**) representa un porcentaje menor con respecto a las anteriores.

**Tabla 9. Distribución de pacientes según tiempo de tratamiento antirretroviral
(HNGAI – 1997 a 2003)**

Tiempo de tratamiento (meses)	N	%
[3 – 6 >	173	55,27
[6 – 12>	48	15,34
[12 – 18 >	22	7,02
[18 – 24 >	14	4,47
[24– 30 >	20	6,38
[30 – 36 >	8	2,56
[36– 42 >	7	2,24
[42– 48 >	6	1,92
[48– 54 >	4	1,28
[54– 60]	11	3,52
Total	313	100,00

Tiempo de tratamiento (mediana)	29 meses
------------------------------------	----------

Rango Intercuartílico [IQR]	15-48
-----------------------------	-------

La mediana del tiempo de tratamiento del total de pacientes es de 29 meses.

Tabla 10. Distribución de pacientes según TGO basal y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

TGO basal (U/L)	Hepatotoxicidad				Total	TGO basal	
	Presentan		No presentan				
	n	%	n	%			
186 a 370	2	0,64	0	0	2	0,6	s
93 a 185	6	1,92	0	0	6	1,9	s
47 a 92	41	13,10	7	2,23	48	15,3	s
0 a 46	120	38,34	137	43,77	257	82,1	s
Total	169	54	144	46	313	100	s

Chi cuadrado: 31.41 P=0.000<0.05 existe significación estadística

Se observa que del total de pacientes con presencia de hepatotoxicidad, el 38,34 % tienen TGO de 0 a 46; el 13,10 % tiene TGO de 47 a 92; el 1,92 % tiene TGO de 93 a 185 y el 0,64 % del total de pacientes tiene TGO de 186 a 370 .Se encontró significación estadística entre hepatotoxicidad y TGO (P<0.05).

Tabla 11. Distribución de pacientes según TGP basal y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

TGP basal (U/L)	HEPATOTOXICIDAD				Total	TGP basal	
	Presentan		No presentan				
	n	%	n	%			
206 a 410	1	0,32	0	0	1	0,3	s
103 a 205	9	2,88	0	0	9	2,9	s
52 a 102	35	11,18	5	1,59	40	12,8	s
0 a 51	124	39,62	139	44,41	263	84,0	s
Total	169	54	144	46	313	100	s

Chi cuadrado: 31.56 P=0.000<0.05 existe significación estadística

Se observa que del total de pacientes con presencia de hepatotoxicidad, el 39,62 % tienen TGP de 0 a 51; el 11,18 % tiene TGP de 52 a 102; el 2,88 % tiene TGP de 103 a 205 y el 0,32 % del total de pacientes tiene TGP de 206 a 410. Se encontró significación estadística entre hepatotoxicidad y TGP (P<0.05).

Mediana de los valores de las enzimas hepáticas (TGO y TGP)

Enzimas hepáticas	Mediana (U/L)	Rango Intercuartílico [IQR]
TGO (Transaminasa glutámico oxalacética)	29	23-39
TGP (Transaminasa glutámico pirúvica)	30	21-44

**Tabla 12. Pacientes VIH (+) coinfectados con Hepatitis B ó Hepatitis C
(HNGAI – 1997 a 2003)**

Tipo de hepatitis	N	%
Hepatitis B (HBV)	7	2,24
Hepatitis C (HCV)	5	1,60

Tabla 13. Distribución de pacientes según Hepatitis B y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

Hepatitis B	HEPATOTOXICIDAD				Total	Hepatitis B	
	Presentan		No presentan				
	n	%	n	%			
Positivo	4	1,28	3	0,96	7	2,2	ns
Negativo	165	52,72	141	45,04	306	97,8	ns
total	169	54	144	46	313	100	ns

Chi cuadrado: 0.02 $P=0.86>0.05$ no existe significación estadística

Se observa que del total de pacientes con presencia de hepatotoxicidad, 52,72% no tienen hepatitis B y el 1,28 % tienen Hepatitis B. No se encontró significación estadística ($P<0.05$).

Tabla 14. Distribución de pacientes según Hepatitis C y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

Hepatitis C	HEPATOTOXICIDAD				Total		Hepatitis C
	Presentan		No presentan				
	n	%	n	%	n	%	
Positivo	1	0,32	4	1,28	5	1,6	ns
Negativo	168	53,68	140	44,72	308	98,4	ns
Total	169	54	144	46	313	100	ns

Chi cuadrado: 2.36 $P=0.12>0.05$ no existe significación estadística

Se observa que del total de pacientes con presencia de hepatotoxicidad, 53,68 % no tienen hepatitis C y el 0,32 % tienen Hepatitis C. No se encontró significación estadística $P<0.05$

Tabla 15. Distribución de pacientes según CD4 y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

CD4 Basal	HEPATOTOXICIDAD				Total	CD4	
	Presentan		No presentan				
	n	%	n	%			
<200 células/ μ L	139	44,41	110	35,14	249	79,6	ns
200 a 499 células/ μ L	27	8,63	31	9,90	58	18,5	ns
>500 células/ μ L	3	0,96	3	0,96	6	1,9	ns
Total	169	54	144	46	313	100	ns

Chi cuadrado: 1.66 P=0.43>0.05 no existe significación estadística

Se observa que del total de pacientes con presencia de hepatotoxicidad, el 44,41 % con presencia de hepatotoxicidad tiene CD4 basal menor a 200 células/ μ L; el 8,63 % con presencia de hepatotoxicidad tiene CD4 basal de 200 células/ μ L a 499 células/ μ L; y el 0,96 % tiene CD4 basal mayor a 500 células/ μ L. No se encontró significación estadística entre hepatotoxicidad y CD4 basal P<0.05.

Conteo de células CD4 (mediana)	232,5 células/ μ L
Rango intercuartílico [IQR]	149-338,5

Podemos observar que la mediana del conteo de células CD4 del total de pacientes es de 232,5 células/ μ L.

Tabla 16. Distribución de pacientes según carga viral y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

Carga viral Basal	HEPATOTOXICIDAD				Total	Carga viral	
	Presentan		No presentan				
	n	%	n	%			
>50000 copias/mL	111	35,46	105	33,55	216	69,0	ns
5000 a 50000 copias/mL	25	8	10	3,19	35	11,2	ns
1 a 4999 copias/mL	33	10,54	29	9,26	62	19,8	ns
Total	169	54	144	46	313	100	ns

Chi cuadrado: 1.66 P=0.43>0.05 no existe significación estadística

Se observa que del total de pacientes con presencia de hepatotoxicidad, el 35,46% con presencia de hepatotoxicidad tiene carga viral basal >50000 copias/mL; el 8% con presencia de hepatotoxicidad tiene carga viral basal de 5000 a 50000 copias/mL y el 10,54 % tiene carga viral basal de 1 a 4999 copias/mL. No se encontró significación estadística entre hepatotoxicidad y carga viral ($P<0.05$).

Características	Total (n= 313)
Carga viral (copias/mL) (Log) (mediana)	3,8
Rango intercuartílico [IQR]	[2,6-5,0]

Se puede observar que la mediana del logaritmo de la carga viral de los 313 pacientes es 3,8.

Tabla 17. Tabla de comparación de datos entre pacientes con y sin hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

[illegible]

Tabla 18. Tabla de comparación entre pacientes VIH (+) con y sin hepatotoxicidad según esquema de tratamiento antirretroviral (HNGAI – 1997 a 2003)

Pacientes con Hepatotoxicidad					Pacientes sin Hepatotoxicidad (Grado 0)
Tipos de Esquemas	Grado 1	Grado 2	Grado 3 y Grado 4 (Severa)	Total	
A	58	24	9	91 (29.07%)	70 (22.36%)
B	16	0	1	17 (5.43%)	11 (3.51%)
C	9	6	3	18 (5.75%)	16 (5.11%)
D	10	8	6	24 (7.67%)	27 (8.63%)
E	4	2	2	8 (2.56%)	9 (2.88%)
F	5	4	2	11 (3.51%)	11 (3.51%)
Total	102	44	23	169 (54%)	144 (46%)

Tabla 19. Distribución de pacientes según tiempo de tratamiento antirretroviral en que se presentó hepatotoxicidad severa (HNGAI – 1997 a 2003)

Tiempo en que presentaron hepatotoxicidad severa (Intervalo en meses)	n	%
[3 – 6 >	6	26,09
[6 – 12>	3	13,03
[12 – 18 >	2	8,70
[18 – 24 >	2	8,70
[24– 30 >	2	8,70
[30 – 36 >	1	4,35
[36– 42 >	2	8,70
[42– 48 >	3	13,03
[48– 54 >	1	4,35
[54– 60]	1	4,35
Total	23	100,00

Se observa que 6 (**26, 09 %**) pacientes presentaron hepatotoxicidad severa durante los primeros 3 a 6 meses de haber recibido la terapia antirretroviral.

Características	Pacientes que no tienen hepatotoxicidad severa (n= 290)	Pacientes que tienen hepatotoxicidad severa (n=23)
Tiempo de tratamiento en meses (mediana)	28	49
Rango Intercuartílico [IQR]	[14-45]	[27-60]

Tabla 20. Distribución de pacientes según hepatitis crónica en pacientes VIH (+) con tratamiento antirretroviral (HNGAI – 1997 a 2003)

Características	Total de pacientes (N= 313)		Pacientes que no tienen hepatotoxicidad severa (n= 290)		Pacientes que tienen hepatotoxicidad severa (n=23)	
	N	%	n	%	n	%
Hepatitis B (HBV)	7	2,24	6	2,10	1	4,30
Hepatitis C (HCV)	5	1,60	5	1,50	0	0,00

Podemos ver que sólo existe 7 pacientes que tienen hepatitis B y 5 pacientes que tienen hepatitis C; 6 de los 7 pacientes que tienen hepatitis B no presentaron hepatotoxicidad severa y solo 1 presentó hepatotoxicidad severa y como podemos ver ningún tiene hepatitis C.

Tabla 21. Mediana de los niveles de las enzimas hepáticas de los pacientes VIH (+) que presentaron hepatotoxicidad severa versus pacientes VIH (+) que no presentaron hepatotoxicidad severa durante el tratamiento antirretroviral (HNGAI – 1997 a 2003)

Niveles de enzimas	Pacientes que no tienen hepatotoxicidad severa (n= 290)	Pacientes que tienen hepatotoxicidad severa (n=23)
TGO (mediana)	28,30 U/L	47,50 U/L
Rango intercuartílico[IQR]	[23-37.6]	[33-79]
TGP (mediana)	29,50 U/L	56,00 U/L
Rango intercuartílico[IQR]	[21-41.5]	[32-85]

Se observa que la mediana de los niveles de TGO y TGP en la muestra total y en los pacientes que no presentaron hepatotoxicidad severa es menor que la mediana de los niveles de enzimas (TGO y TGP) de los pacientes que si presentaron hepatotoxicidad severa (**47,50 y 56,00** respectivamente).

Tabla 22. Mediana del Conteo de Células CD4 de los pacientes VIH (+) que presentaron hepatotoxicidad severa versus pacientes VIH (+) que no presentaron hepatotoxicidad severa durante el tratamiento antirretroviral (HNGAI – 1997 a 2003)

Características	Pacientes que no tienen hepatotoxicidad severa (n= 290)	Pacientes que tienen hepatotoxicidad severa (n=23)
Conteo de células CD4 (mediana)	232,50 células/ μ L	252,00 células/ μ L
Rango intercuartílico[IQR]	[148,5-337,3]	[150-347]

Observamos que la mediana de los pacientes que no presentan hepatotoxicidad severa de 232,50 células/ μ L igual a la mediana del total. Por otro lado, la mediana de los pacientes que presentan hepatotoxicidad severa es de 252,00 células/ μ L.

Tabla 23. Mediana de la carga viral de los pacientes VIH (+) que presentaron hepatotoxicidad severa versus pacientes VIH (+) que no presentaron hepatotoxicidad severa durante el tratamiento antirretroviral (HNGAI – 1997 a 2003)

Características	Pacientes que no tienen hepatotoxicidad severa (n= 290)	Pacientes que tienen hepatotoxicidad severa (n=23)
Carga viral (copias/mL)(Log) (mediana)	3,80	4,60
Rango Intercuartílico[IQR]	[2,6-5,0]	[3,4-5,2]

Se puede observar que la mediana del logaritmo de la carga viral de los que no presentaron hepatotoxicidad severa es menor que el logaritmo de los pacientes que si presentaron hepatotoxicidad severa (3,80 y 4,60 respectivamente).

Tabla 24. Prevalencia de hepatotoxicidad de los pacientes VIH (+) con tratamiento antirretroviral (HNGAI – 1997 a 2003)

Prevalencia de hepatotoxicidad = Nº de individuos con hepatotoxicidad / Nº de individuos totales

Nº de individuos con hepatotoxicidad	Nº de individuos totales	Prevalencia (%)
n = 169	N=313	53,99

Prevalencia de hepatotoxicidad

De los 313 pacientes de la muestra de estudio, 169 desarrollaron hepatotoxicidad. La prevalencia de hepatotoxicidad es 53,99% de los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral en el consultorio externo del servicio de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) entre los años 1997 y 2003.

V. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se revisaron las historias clínicas de 313 pacientes infectados por el VIH, con el objetivo de determinar los principales factores de riesgo de hepatotoxicidad asociados al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH (+) del consultorio externo de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) para lo cual se obtuvo la información de las siguientes características: edad, sexo, mediana del conteo de células CD4, mediana de los niveles de carga viral (Log), niveles de TGO y TGP basal, estado de hepatitis B (HBV), estado de hepatitis C (HCV), tipo de esquema, tiempo de tratamiento en meses, tiempo en que presentó la hepatotoxicidad severa.

Al inicio de la epidemia (1983) el grupo de edad más afectado en el Perú fue el de los mayores de 30 años; con el transcurrir de los años la infección se ha presentado cada vez en gente más joven, teniendo la mayor proporción de infectados (22,36 %) entre los 25 y 29 años en 1998.^{39, 40} Sin embargo, en nuestro estudio (1997-2003) se observa que el mayor número de individuos (18,85 %) corresponde al rango comprendido entre 35 a 39 años (Tabla 1), esto se debería a que las manifestaciones de la enfermedad aparecen entre 5 y 10 años después de contagiarse o adquirirse la infección.⁴⁰

La mediana de la edad de los 313 pacientes fue 41 años de edad, lo cual corrobora lo hallado por Torti y colaboradores³⁵ que es 38,86 años de edad.

No se encontraron diferencias significativas entre pacientes (pacientes con y sin hepatotoxicidad) pero si, entre hepatotoxicidad y edad ($P < 0.05$) (Tabla 6), lo cual corrobora lo reportado por Sulkowski y colaboradores,³⁶ quienes en una muestra de 298 pacientes no hallaron significación estadística entre hepatotoxicidad severa y edad.

En la primera década de la pandemia del SIDA, la mujer era una víctima invisible del terrible mal. Con el transcurso de los años, esta enfermedad ha pasado de afectar principalmente a los hombres, mayormente homosexuales y drogadictos, a cobrar un número creciente de víctimas en mujeres heterosexuales que no presentan una vida sexual promiscua y cuyo contagio sería responsabilidad de sus parejas.³⁹

Según el PROCETTS³⁹ para el año 1998, de toda la población infectada, el 83,6% correspondía al sexo masculino y la población femenina infectada representaba el 16,4% del total. Había aproximadamente 4 hombres por cada mujer infectada.⁴⁰ En nuestro estudio, se observa que el porcentaje de varones (69,65 %) supera en poco más del doble al porcentaje de mujeres (30,35 %) (Tabla 2). Nuestros resultados son concordantes con el resumen mundial de la epidemia de VIH/SIDA publicado por ONUSIDA y la OMS,^{3, 41} demostrando que cada vez hay más mujeres afectadas por el VIH/SIDA y corrobora también lo hallado por Torti y colaboradores³⁵ (72,90 % de varones y 27,10% de mujeres).

No se encontró significación estadística entre hepatotoxicidad y sexo ($P < 0.05$) (Tabla 7) lo cual corrobora lo reportado por Sulkowski y colaboradores.³⁶ Sin embargo, según el estudio de Ferdinand y colaboradores¹⁸ las mujeres tienen más alto riesgo de desarrollar grado 4 de elevación de enzimas hepáticas que los varones, sin embargo este riesgo no se reproduce cuando se combinan grado 3 y grado 4 (hepatotoxicidad severa).

La hepatotoxicidad es de inicio brusco y rápido debido probablemente a una reacción de hipersensibilidad, el daño hepático es progresivo y paulatino que puede ser debido a la toxicidad mitocondrial o puede presentarse por tiempo prolongado de exposición a los medicamentos antirretrovirales.^{8, 20, 21, 22, 23}

El 23 % desarrollaron hepatotoxicidad, esta se debería a reacciones de hipersensibilidad propias de cada paciente a los antirretrovirales; patogénicamente puede ser debido a efecto tóxico acumulativo directo inmunomediado.^{8, 20, 21, 22, 42}

Sulkowski y colaboradores³⁶ encontraron mayor hepatotoxicidad significativa en pacientes con tratamiento antirretroviral con nevirapina en tratamiento a largo plazo.

Las medianas de los niveles de TGO y TGP son de 29 y 30 U/L respectivamente (Tabla 11), estos valores son similares a los hallados por Ferdinand y colaboradores (TGO: 31 U/L y TGP: 32 U/L).¹⁸

Al inicio del tratamiento, el 71,38 % de los pacientes tuvieron valores normales de TGO (< 38 U/L) frente al 28,62% que lo tuvieron elevado; con respecto al TGP el 75,52 % de los pacientes tuvieron valores normales (< 41 U/L) y el 24,48% lo tienen elevado (Tabla 3).

Se encontró significación estadística entre hepatotoxicidad y TGO basal elevado ($P < 0.05$). Se encontró significación estadística entre hepatotoxicidad y TGP basal elevado ($P < 0.05$).

(Tabla 11). Para el caso de hepatotoxicidad severa encontramos como único factor de riesgo significativo el valor de TGP, no así el valor de TGO; esto debido a que la TGO si bien está presente en las isoenzimas citosólicas y mitocondriales del hígado, en el sistema músculo-esquelético, corazón, riñón, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y glóbulos rojos y es menos específica y sensible para el hígado. En cambio la TGP es una enzima citosólica que se encuentra en altas concentraciones (> 41 U/L) en el hígado, por lo cual es más específica de este órgano. La lesión hepatocelular y no necesariamente la muerte celular desencadenan la liberación de estas enzimas en la circulación.⁴³ Ferdinand y colaboradores¹⁸ hallaron como factor de riesgo para desarrollar grado 4 de hepatotoxicidad los niveles basales elevados de TGP.

Las enzimas hepáticas elevadas (TGP y TGO) pueden estar relacionadas con toxicidad mitocondrial asociado al uso de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, reacciones de hipersensibilidad asociadas con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.^{23, 24}

El 2,24% tienen hepatitis B y 1,60 % tienen hepatitis C de los pacientes (Tabla 12), estos valores son menores teniendo en cuenta otros estudios: Sulkowski M. y colaboradores hallaron 2,7 y 52 % de pacientes con infección crónica viral por hepatitis B y C respectivamente; en el estudio de Ferdinand y colaboradores la coinfección crónica viral con hepatitis B estuvo presente en 8,8 % de los pacientes y la coinfección con hepatitis C en el 10,7 % de los pacientes.^{18, 36} Esta gran variabilidad depende probablemente de las diferentes poblaciones estudiadas, ya que las alteraciones enzimáticas pueden variar de una región a otra y según el origen étnico de los pacientes.³⁴

No se encontró significación estadística entre coinfección con hepatitis B y hepatotoxicidad ($P < 0.05$), lo cual corrobora lo reportado por Sulkowski y colaboradores, quienes en una muestra de 298 pacientes no hallaron significación estadística entre hepatotoxicidad severa y hepatitis B.³⁶

Hallamos 0,32 % de pacientes con hepatitis C y hepatotoxicidad. No se encontró significación estadística entre coinfección con hepatitis C y hepatotoxicidad ($P < 0.05$) (Tabla 14). Sin embargo según lo reportado por Ferdinand y colaboradores¹⁸ hallaron una significación estadística entre hepatotoxicidad severa y hepatitis C crónica en una muestra de 560 pacientes, de los cuales un 2,14 % presentaron hepatitis C y hepatotoxicidad severa. En nuestro estudio, algunas limitaciones metodológicas pueden ser consideradas en relación a estos hallazgos como: el número limitado de casos de coinfección con

hepatitis C, el diagnóstico etiológico limitado en general a la prueba serológica (detección de antígeno viral para hepatitis C).⁴⁴

Teniendo en cuenta el porcentaje de pacientes con hepatitis B y C, 2,24 % y 1,60 % respectivamente (Tabla 12 y 20), la cantidad limitada de pacientes coinfectados hace que nuestros resultados no sean significativos en cuanto a señalar la coinfección de VIH con VHB y/o VHC como factor de riesgo para hepatotoxicidad.

Soriano V. y colaboradores sugieren que la patogenicidad directa del virus de la hepatitis C en los linfocitos es el mecanismo para este efecto hepatotóxico y proponen el tratamiento temprano de la hepatitis C en personas con VIH.⁴⁵

La mediana del conteo de células CD4 basal es de 232,5 células/ μ L, valores cercanos al estudio de Torti y colaboradores³⁴ es de 206,75 células/ μ L. Por otro lado, la mediana de los pacientes que presentan hepatotoxicidad severa fue de 252 células/ μ L, nuestros resultados corroboran lo hallado por Ferdinand y colaboradores (220 células/ μ L); así como, Law WP y colaboradores (256 células/ μ L) (Tabla 22).^{18, 44}

No se encontró significación estadística entre hepatotoxicidad y CD4 basal ($P < 0.05$) (Tabla 15), lo cual corrobora lo reportado por Ferdinand y colaboradores¹⁸, quienes en una muestra de 560 pacientes no hallaron significación estadística entre hepatotoxicidad severa y CD4 basal (ni en el conteo de células CD4 ni en los cambios en el conteo de células CD4).

Dieterich D. y colaboradores observaron como factor de riesgo para la incidencia de eventos hepáticos en pacientes tratados con nevirapina: el nivel basal de CD4 mayor o igual a 350 células/ μ L.¹⁴

Puoti M. y colaboradores concluyen en su estudio que es obligatorio el seguimiento de hepatotoxicidad en pacientes que inician terapia antirretroviral con valores de CD4 < 200 células/ μ L.⁴⁶

Podemos observar que el logaritmo de la mediana de carga viral (células/ml) de los 313 pacientes es 3,8 (Tabla 16), estos valores son similares a los hallados por Sulkowski M. y colaboradores (4,59) y de Ferdinand W. y colaboradores (4,6).^{18, 36}

Analizando los resultados obtenidos, encontramos que de los 313 pacientes, el logaritmo de la carga viral que no presentó hepatotoxicidad severa (3,8) es menor con respecto al logaritmo de la carga viral que presentó hepatotoxicidad severa (4,6) (Tabla 23). Por lo que existe una relación directamente proporcional entre carga viral elevada y hepatotoxicidad.

No se encontró significación estadística entre hepatotoxicidad y carga viral ($P < 0.05$) (Tabla 16) lo cual corrobora lo reportado por Ferdinand W. y colaboradores¹⁸ quienes en una muestra de 560 pacientes no hallaron significación estadística entre hepatotoxicidad severa y niveles basales de carga viral o los cambios de la carga viral en el tiempo; así también, se corrobora lo hallado por Sulkowski y colaboradores³⁶ quienes en una muestra de 298 pacientes no hallaron significación estadística entre hepatotoxicidad severa y carga viral. Sin embargo, Aceti A y colaboradores⁴⁷, en un estudio con pacientes tratados con inhibidores de proteasa como parte del tratamiento antirretroviral por 12 meses, encontraron toxicidad hepática significativa cuando hubo incremento de la carga viral comparado con pacientes que mantuvieron estable o disminuyeron su carga viral.

En el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen se ha seguido las recomendaciones dadas por la OMS sobre los esquemas antirretrovirales para el tratamiento de SIDA, dichos esquemas antirretrovirales son elaborados por el Comité Farmacológico del hospital y constan de análogos nucleósidos (zidovudina, estavudina y didanosina) y no nucleósidos (efavirenz y nevirapina) e inhibidores de proteasa (ritonavir).⁴¹

En la muestra tomada para el presente estudio, de 313 pacientes, el 100% contaba con derecho al seguro social y por lo consiguiente a atención ambulatoria y hospitalaria, así como a tratamiento farmacológico gratuito. Se ha tomado en cuenta que los esquemas antirretrovirales principalmente son 5, siendo la terapia con el esquema A consistente en Efavirenz, Estavudina o Zidovudina y Lamivudina (Tabla 4) el esquema con mayor número de pacientes (159 pacientes) representando el 50,80 % de la muestra de estudio.

El esquema constituido por Efavirenz, Zidovudina y Lamivudina (Esquema A) es el esquema más común con el que inician el tratamiento antirretroviral, el cual a lo largo del tiempo ha representado el esquema antirretroviral que menos reacciones adversas ha presentado y si se presentó alguna reacción adversa o resistencia a dicho esquema antirretroviral, se siguió con otro más adecuado de acuerdo a cada paciente en particular (por ejemplo si presentaba reacción adversa a la zidovudina, se cambiaba por estavudina, etc).

No se encontró significación estadística entre hepatotoxicidad y esquema de tratamiento ($P < 0.05$), por lo tanto ninguno de los esquemas es un factor de riesgo significativo para la presencia de hepatotoxicidad (Tabla 5).

El daño hepático en pacientes tratados con una combinación antirretroviral es un problema emergente debido a la frecuencia de este fenómeno y el potencial de resultados clínicos adversos severos. Algunos estudios han reportado la ocurrencia de daño hepático en 2 al 4 % de pacientes, respectivamente, tratados con 2 inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa y un inhibidor de proteasa.^{48, 49, 50}

Ningún paciente falleció como un resultado directo de hepatotoxicidad severa (grados 3 y 4). De 13 pacientes con grado 4 de hepatotoxicidad, 2(15%) cambiaron de tratamiento antirretroviral (uno por un nuevo tratamiento y en el otro sólo se disminuyó la dosis de Zidovudina); mientras que los demás mantuvieron el tratamiento antirretroviral (11 casos).

VI. CONCLUSIONES

En el estudio realizado hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. Los principales factores de riesgo de hepatotoxicidad asociados al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH del consultorio externo del servicio de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), entre los años 1997 y 2003, son: transaminasas hepáticas basales elevadas. En la muestra estudiada, ningún esquema de tratamiento es un factor de riesgo significativo en el desarrollo de hepatotoxicidad.
2. La prevalencia de hepatotoxicidad es 53,99 %.
3. No se halló una significación significativa entre hepatotoxicidad y coinfección con hepatitis B y/o hepatitis C como factores de riesgo.
4. De los 169 pacientes con hepatotoxicidad, 60,4% tuvieron grado 1 de hepatotoxicidad.

VII. RECOMENDACIONES

- 1.** Es necesario realizar un monitoreo continuo de los niveles de enzimas hepáticas para excluir la posibilidad de hipersensibilidad a la droga.
- 2.** Es necesario realizar mayores estudios sobre la contribución de la hepatitis viral crónica como enfermedad relacionada con la hepatotoxicidad y mortalidad en general.
- 3.** Es necesario hacer estudios doble ciego que permitan evaluar el potencial de hepatotoxicidad del VIH frente a la hepatotoxicidad causada por los antirretrovirales.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberti, G. ONUSIDA. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. **2006 Informe sobre la epidemia mundial de SIDA**. Capítulo 02. Págs. 45-46.
2. Valverde, R. y Cabello, R. **“Peru In-Country Monitoring and Evaluation Report on the Implementation of the UNGASS Declaration of Commitment ”**. A project of the International Council of AIDS Service Organizations (ICASO). Via Libre Association. Diciembre 2005.
3. **UNAIDS. 2004 report on the global AIDS epidemic: 4th global report**. UNAIDS/04.16E, junio de 2004. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). ONUSIDA (versión española, julio de 2004)
4. Project Inform. **Estrategias para el manejo de infecciones oportunistas**. Maneras de ayudar a prevenir y tratar las infecciones oportunistas. San Francisco. Enero 2007. Págs. 6-8.
5. Gutiérrez R. y Soto A. **Efectos adversos de la terapia antirretroviral**. Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. 2005.
6. Schiller D. **Identification, Management and Prevention of Adverse Effects Associated With Highly Active Antirretroviral Therapy**. American Journal of Health-System Pharmacy. 61(23):2507-2522, December 1, 2004.
7. Cooper CL. **Hepatotoxicity in HIV-HCV Coinfection - Liver Histologic Damage and Antirretroviral Drug Levels: A Canadian Thought-Leader Perspective**. Medscape HIV/AIDS 11(1), 2005.

8. Mallolas J, Casado J, Martínez E, et al. **Hepatotoxicidad asociada al tratamiento antirretroviral.** *Enf Emerg* 2003; 5(2):97-104
9. Moyle G. **Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity.** *Clin Ther.* 2000 Aug; 22(8):911-36.
10. Rudolf D y Krikorian S. **Adverse effects associated with antirretroviral Therapy and Potential Management Strategies.** *Journal of Pharmacy Practice* 2005. 18; 4:258-277.
11. Gisolf EH, Dreezen C, et al. **Risk Factors for Hepatotoxicity in HIV-1-Infected Patients Receiving Ritonavir and Saquinavir With or Without Stavudine. Prometheus Study Group.** *Clin Infect Dis.* 2000;31:1234-39
12. Reisler R, Liou S, et al. **Incidence of Hepatotoxicity and Mortality in 21 Adult Antiretroviral Treatment Trials.** The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Julio 8-11, 2001, Buenos Aires.
13. Sulkowski M, Mehta S, et al. **Hepatotoxicity Associated With NNRTI Use: Role of Drugs and Chronic Viral Hepatitis.** 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Febrero 4-8, 2001. Chicago.
14. Dieterich D, Stern J, et al. **Analyses of Four Key Clinical Trials to Assess the Risk of Hepatotoxicity With Nevirapine: Correlation With CD4+ Levels, Hepatitis B & C Seropositivity, and Baseline Liver Functions Tests.** The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Julio 8-11, 2001, Buenos Aires.
15. Bartlett J. **Severe Liver Toxicity in Patients Receiving Two Nucleoside Analogues and a Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor.** 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Febrero 4-8, 2001. Chicago.

16. Rodríguez-Rosado R, García-Samaniego J, et al. **Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy.** AIDS 1998 Volume 12(10):1256.
17. Ministerio de Salud-Comisión Nacional del Sida. **Guía Clínica para la atención de las personas adultas que viven con VIH/SIDA.** Octubre 2001. Edición e impresión: Comunicaciones Mar y Campo Ltda. Santiago de Chile.
18. Ferdinand W.N.M.Wit, Gerrit Jan Weverling, Jan Weel, Suzanne Jurriaans, and Joep M.A.Lange. **Incidence of and Risk Factors for Severe Hepatotoxicity Associated with Antiretroviral Combination Therapy.** The Journal of Infectious Diseases 2002; Volume 186: Number 23-31.
19. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, y otros. **Prevalence of adverse events associated with potent antirretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study.** Lancet 2001; 358:1322-1327.
20. Kakuda TN. **Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity.** Clin Ther. 2000 Jun; 22(6):685-708.
21. Carr A, Cooper DA. **Adverse effects of antirretroviral therapy.** The Lancet 2000; Volume 356: Number 1423-1430.
22. Moyle G. **Toxicity of antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues: is mitochondrial toxicity the only mechanism?** Drug Saf. 2000 Dec; 23(6):467-81.
23. Bonacini M. **Liver Injury during Highly Active Antirretroviral Therapy: The Effect of Hepatitis C Coinfection.** Clinical Infectious Diseases 2004; 38: S104-S108.

24. Law WP, Dore G, Duncombe CJ, et al. **Risk of Severe Hepatotoxicity Associated With Antiretroviral Therapy in the HIV-NAT, Thailand, 1996-2001.** AIDS 2003; 17(15):2191-99
25. Orenstein R, Tsogas N. **Looking Beyond Highly Active Antiretroviral Therapy: Drug-Related Hepatotoxicity in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infections.** Pharmacotherapy 2002; 22(11):1468-78.
26. Wnuk AM. **Liver damage in HIV-infected patients.** Med Sci Monit. 2001 Jul-Aug; 7(4):729-36.
27. Den Brinker M, Wit FW, et al. **Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection.** AIDS 2000 Dec 22; 14(18): 2895-902.
28. Dietrich DT, Becker SL, et al. **Low Incidence of Grade III/IV Hepatotoxicity in First HAART: Observations from 1100 Patients Followed for 1 Year.** Int Conf AIDS 2002 Jul 7-12; 14.
29. Dorrucchi M, Valdarchi C, et al. **The Effect of Hepatitis C on Progression to AIDS Before and After Highly Active Antiretroviral Therapy.** AIDS 2004; 18(17):2313-18.
30. Puoti M, Torti C, Ripamonti D, et al. **Severe Hepatotoxicity with Combination Antiretroviral Treatment.** J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32(3): 259-267.
31. Livry C, Binquet C, et al. **Acute liver enzyme elevations in HIV-1-infected patients.** HIV Clin Trials. 2003 Nov-Dec; 4(6): 400-10.
32. Youle M. **Liver Function Tests Independently Predict Survival.** XIV International AIDS Conference. Julio 8, 2002, Barcelona.

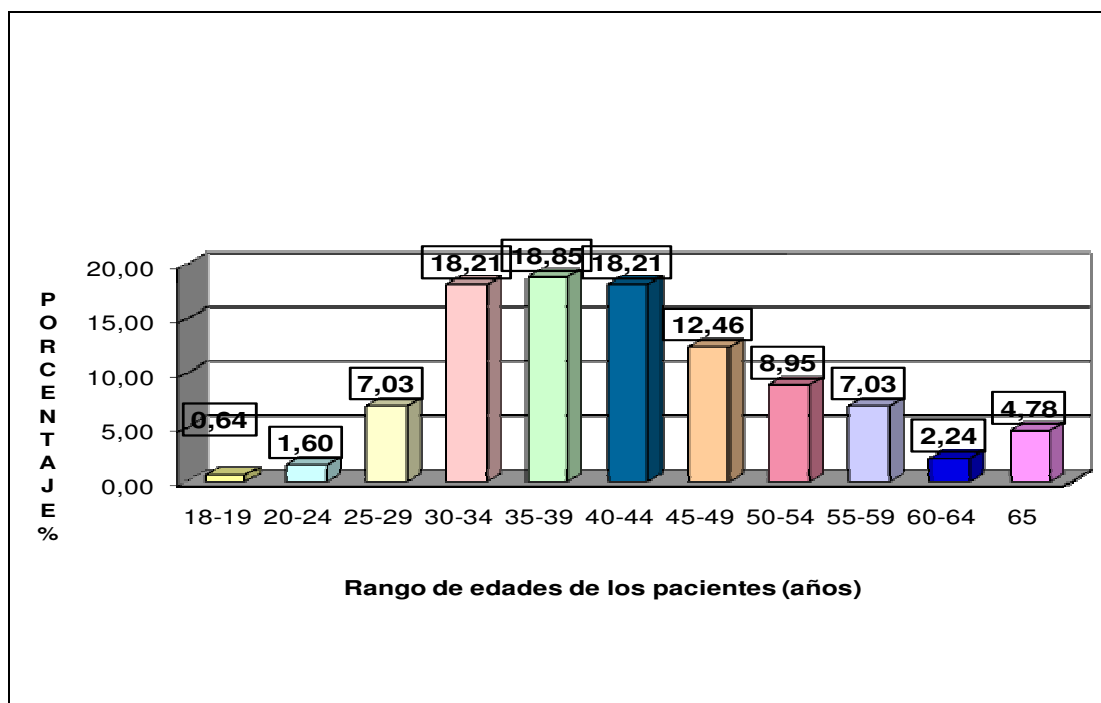
33. Monforte Ade A, Bugarini R, et al. **Low frequency of severe hepatotoxicity and association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART.** J Acquir Immune Defic Syndr. 2001; 28(2):114-23.
34. Giannini EG, Testa R, Savarino V. **Liver enzyme alteration: A guide for Clinicians.** CMAJ 2005; 172(3):367-379.
35. Torti C, Lapadula G, Casari S, et al. **Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort.** BMC Infectious Diseases 2005. Volume 5: Number 58. Pages 1-10.
36. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R y Moore R. **Hepatotoxicity Associated With Antiretroviral Therapy in Adults Infected With Human Immunodeficiency Virus and the Role of Hepatitis C or B Virus Infection.** JAMA 2000; Volume 283: Number 1. Pages 74-79.
37. Moyle G. **Adverse effects of therapy: it is not just Lipodystrophy.** 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Febrero 4 - 8, 2001, Chicago.
38. **Ley General de Salud del Perú. Ley N° 26842.** Congreso Nacional de la República. Lima 1997.
39. **Ministerio de Salud. Estado de situación: El SIDA en el Perú al año 2000.** Sistema de vigilancia centinela del Programa de Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y SIDA (PROCETSS) del MINSA. Lima: Industrial Papirus; 2001 p.67
40. Suárez-Orgnio, Luis. **SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA EN EL PERÚ.** DERMATOLOGÍA PERUANA. VOL. 10, Suplemento N° 1, DICIEMBRE 2000

- 41.OMS. Pautas de tratamiento antirretroviral en adultos para países de Latinoamérica y el Caribe:** Basadas en las recomendaciones de un grupo consultor (OPS, agosto 2001) y en el documento “Expansión del tratamiento antirretroviral en los entornos con recursos limitados” (OMS, abril 2002) Washington, DC, octubre de 2002.
- 42.J Pachón, E Pujol, A Rivero. La infección por el VIH: Guía Práctica. 2ª** Edición. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, Sevilla 2003. Capítulo 38. Págs: 457-468.
- 43.J K Limdi and G M Hyde. Evaluation of abnormal liver function tests. Postgrad. Med. J. 2003; 79; 307-312.**
- 44.Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A; et al. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. AIDS 2004; 18(8):1169-77**
- 45.Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. AIDS 2002; 16:813-828.**
- 46.Puoti M, Torti C, Ripamonti D, et al. Severe Hepatotoxicity During Combination Antiretroviral Treatment: Incidence, Liver Histology, and Outcome. J Acquir Immune Defic Syndr 32(3):259-267, 2003.**
- 47.Aceti A et al. Hepatotoxicity development during antirretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, 2002, 29: 41-48.**
- 48.Brau N, Leaf HL, Wieczorek RL, et al. Severe hepatitis in three AIDS patients treated with indinavir. Lancet 1997; 349:924-925.**

49. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. **Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV coinfecting patients on antiretroviral combination therapy.** AIDS 1998; 12:116-117.
50. Nuñez, M. **Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management.** Journal of Hepatology 2006. Official journal of the European association for the study of the liver. Pages S132-S139.

ANEXO 1

**Figura 1. Distribución de pacientes según grupos de edad
(HNGAI – 1997 a 2003)**



**Figura 2. Distribución de pacientes según sexo
(HNGAI – 1997 a 2003)**

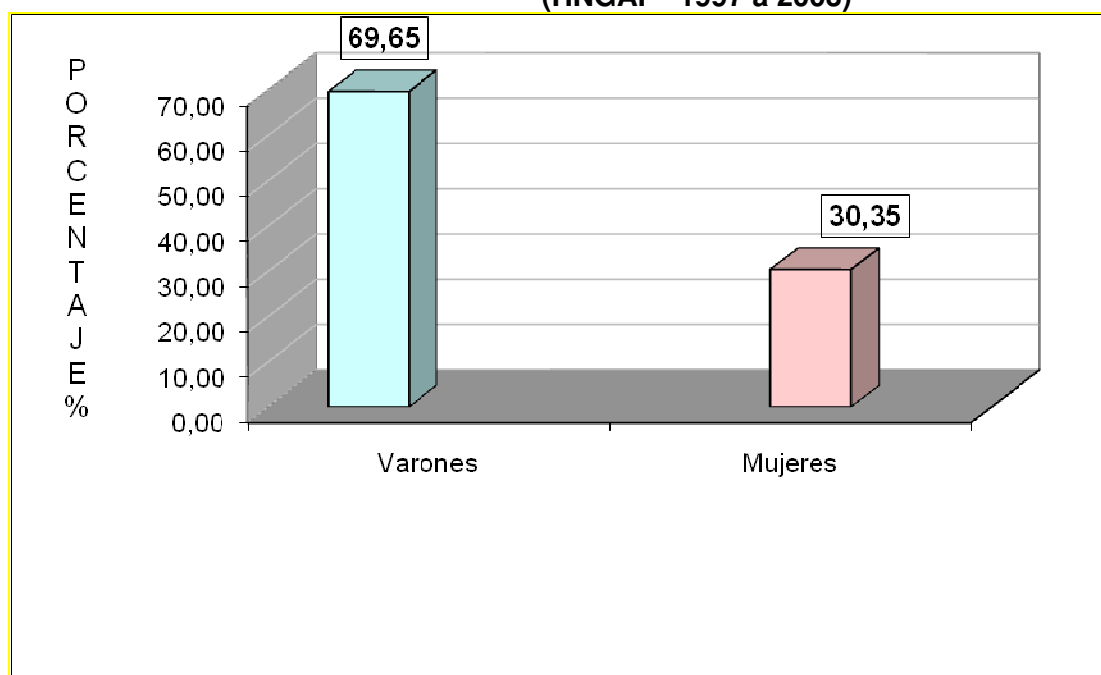


Figura 3. Clasificación de pacientes según sus niveles basales de enzimas hepáticas (HNGAI – 1997 a 2003)

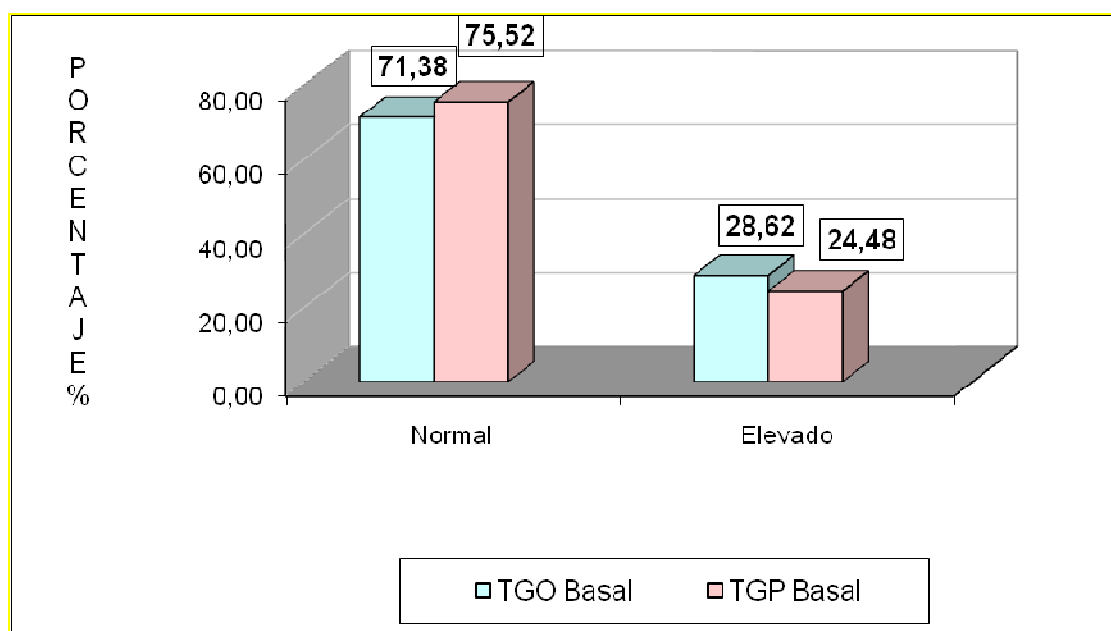


Figura 4. Distribución de pacientes según esquema de tratamiento antirretroviral (HNGAI – 1997 a 2003)

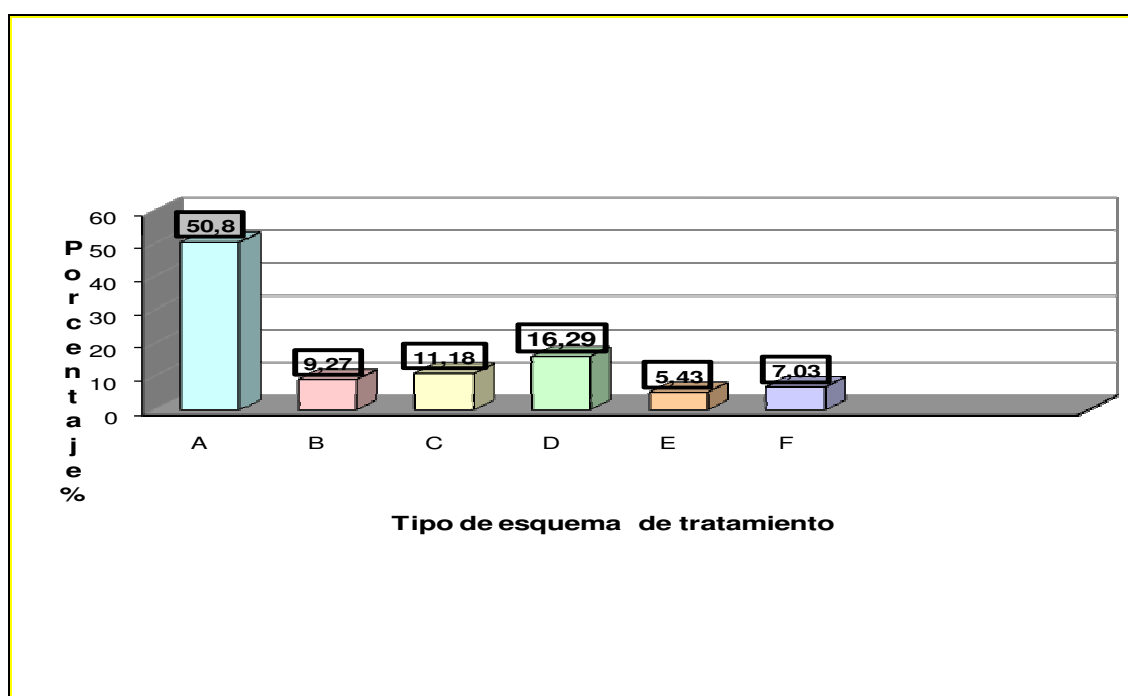


Figura 5. Distribución de pacientes según grupos de edad y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

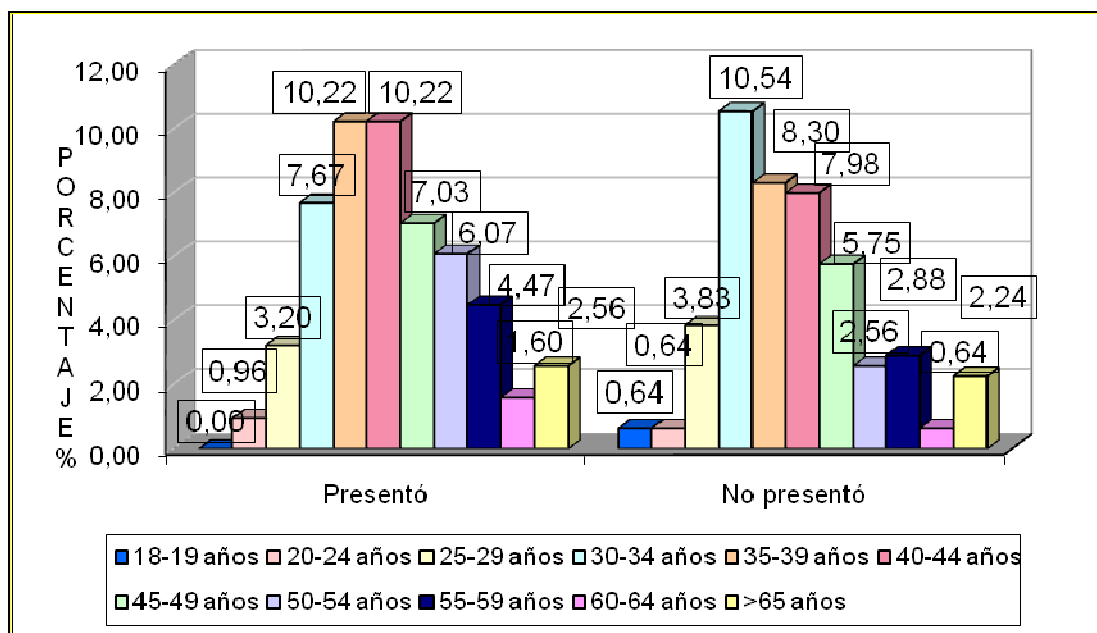


Figura 6. Distribución de pacientes según sexo y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

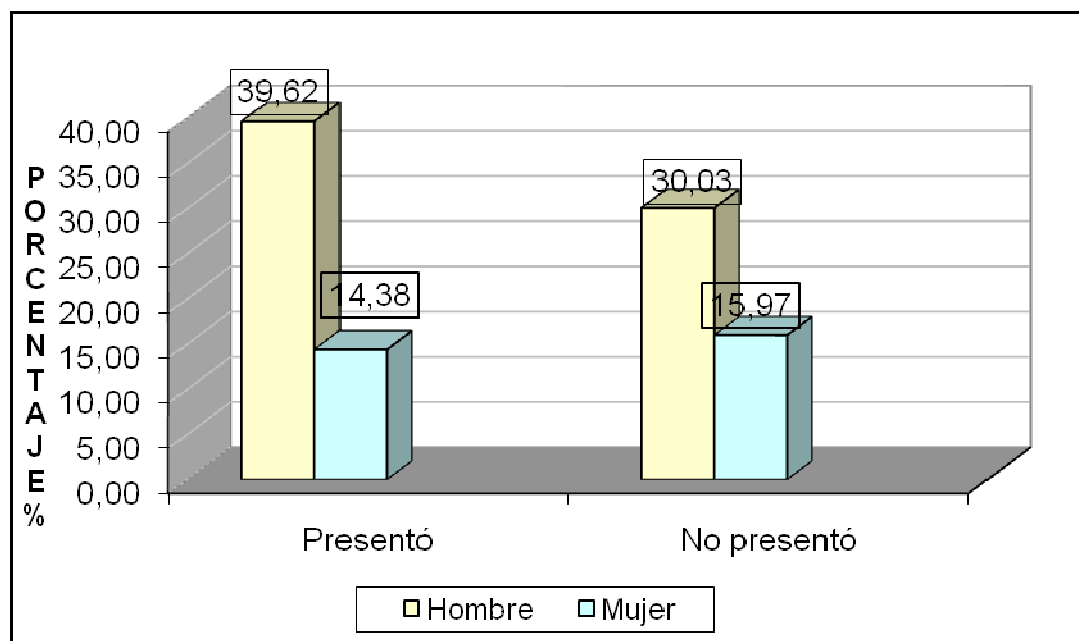


Figura 7. Distribución de pacientes según grados de hepatotoxicidad durante el tratamiento antirretroviral (HNGAI – 1997 a 2003)

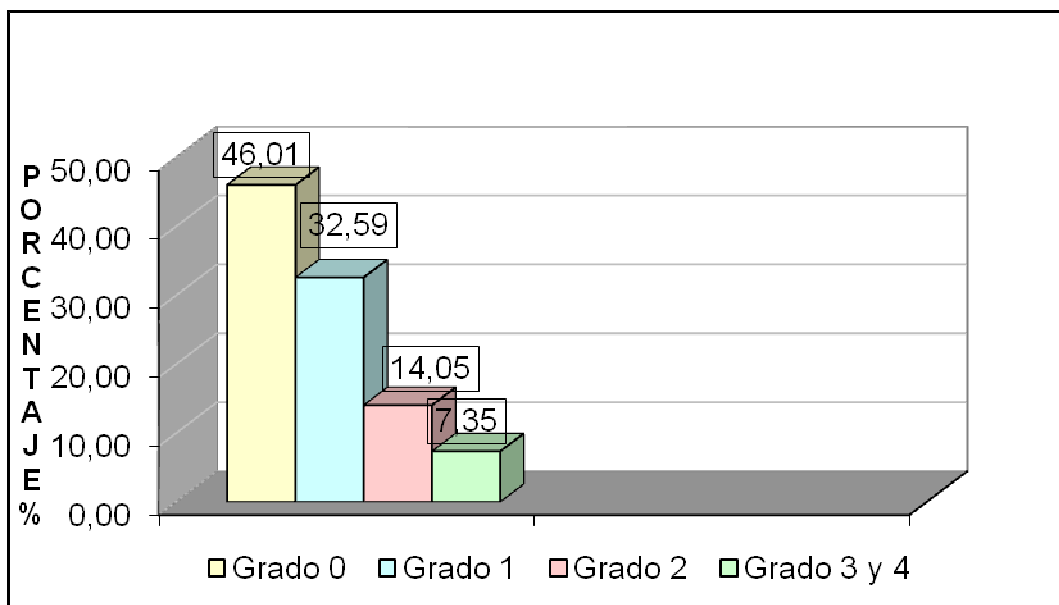


Figura 8. Distribución de pacientes según tiempo de tratamiento antirretroviral (HNGAI – 1997 a 2003)

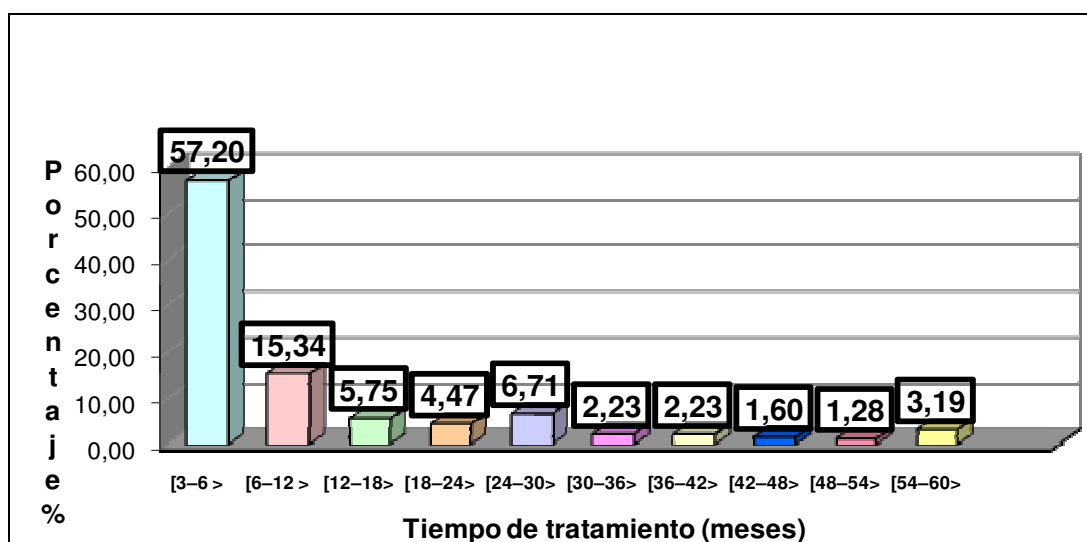


Figura 9. Distribución de pacientes según TGO basal y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

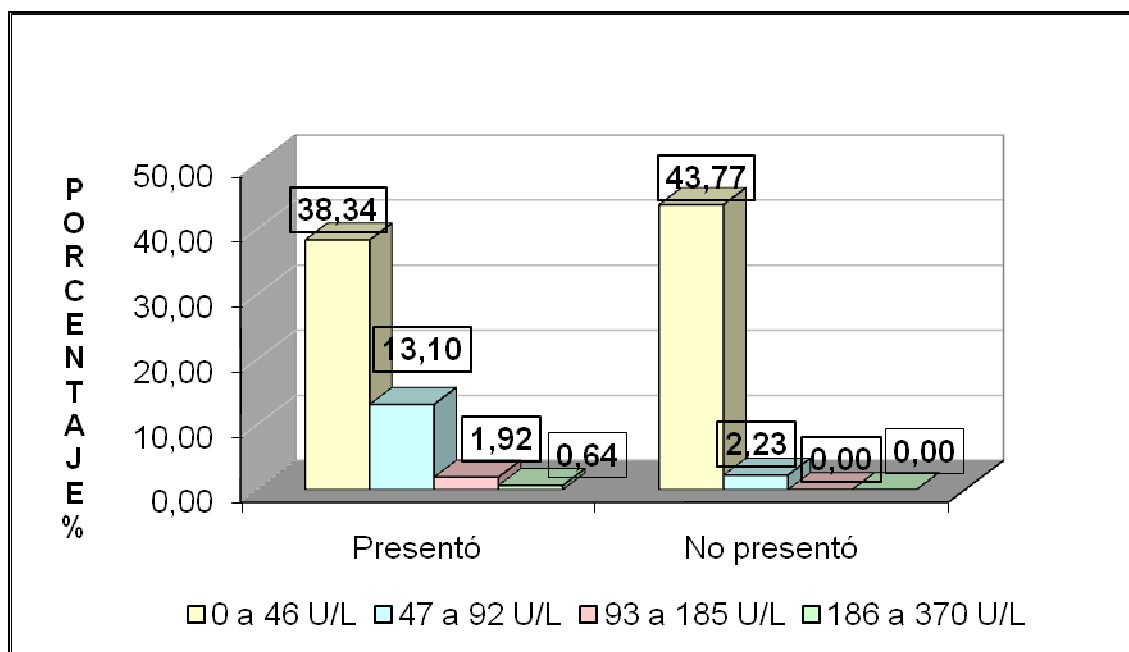
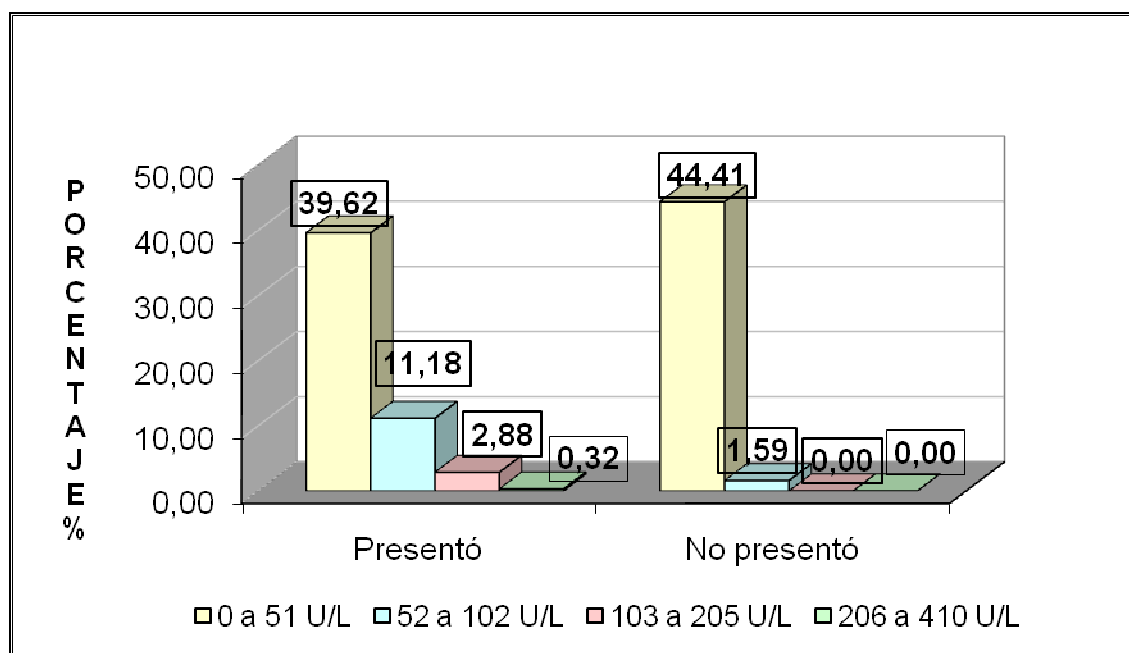
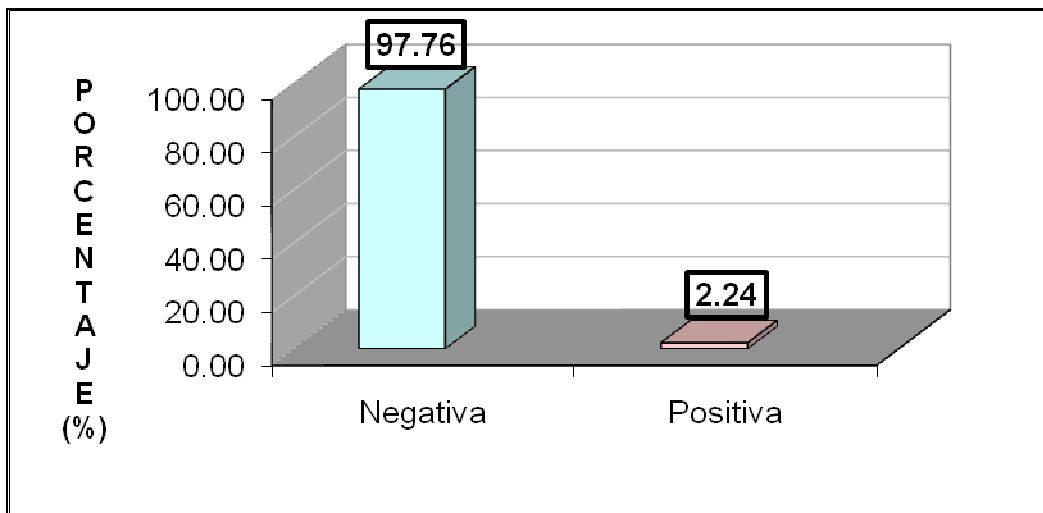


Figura 10. Distribución de pacientes según TGP basal y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)



**Figura 11. Distribución de los pacientes según la coinfección con
Hepatitis B
(HNGAI – 1997 a 2003)**



**Figura 12. Distribución de los pacientes según la coinfección con
Hepatitis C
(HNGAI – 1997 a 2003)**

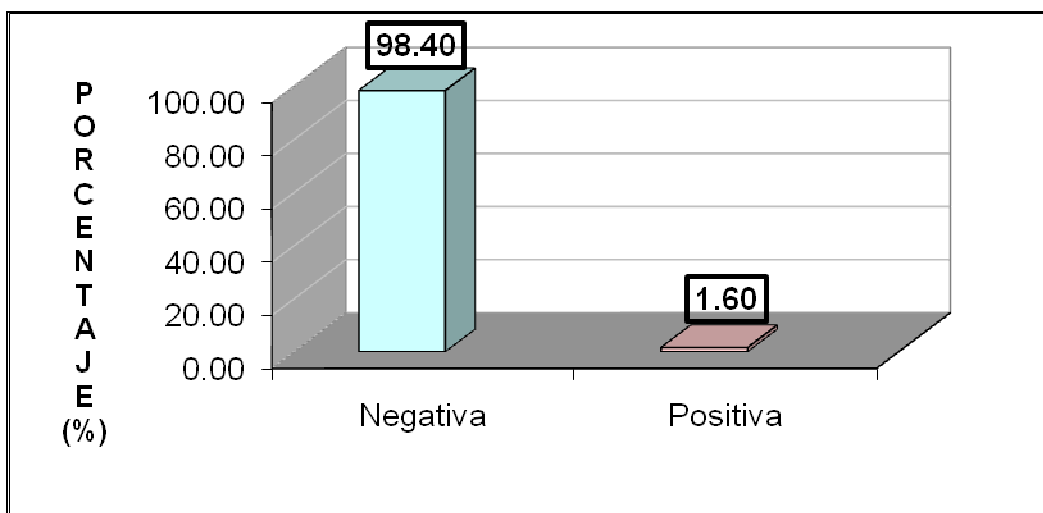


Figura 13. Distribución de pacientes según Hepatitis B y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

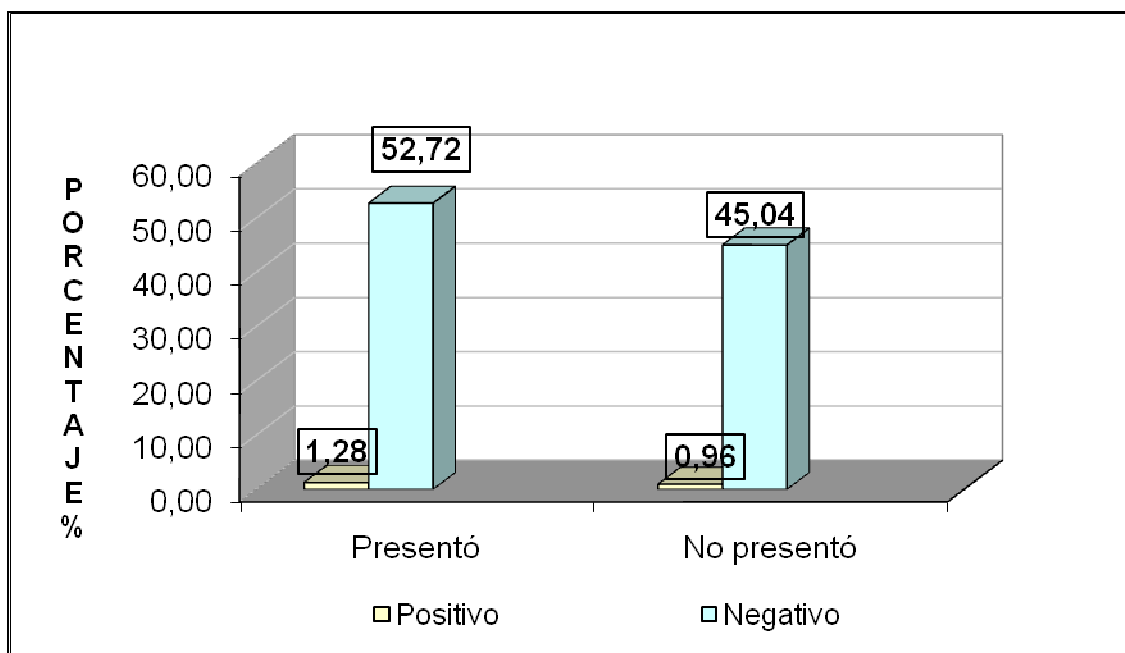


Figura 14. Distribución de pacientes según Hepatitis C y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

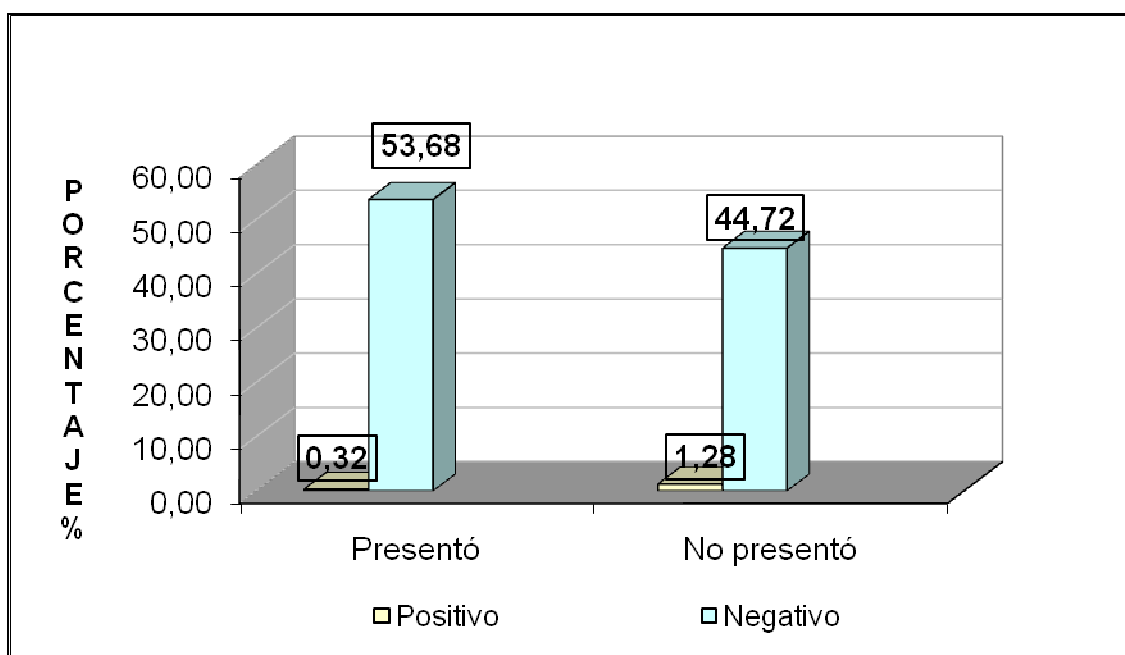


Figura 15. Distribución de pacientes según CD4 y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

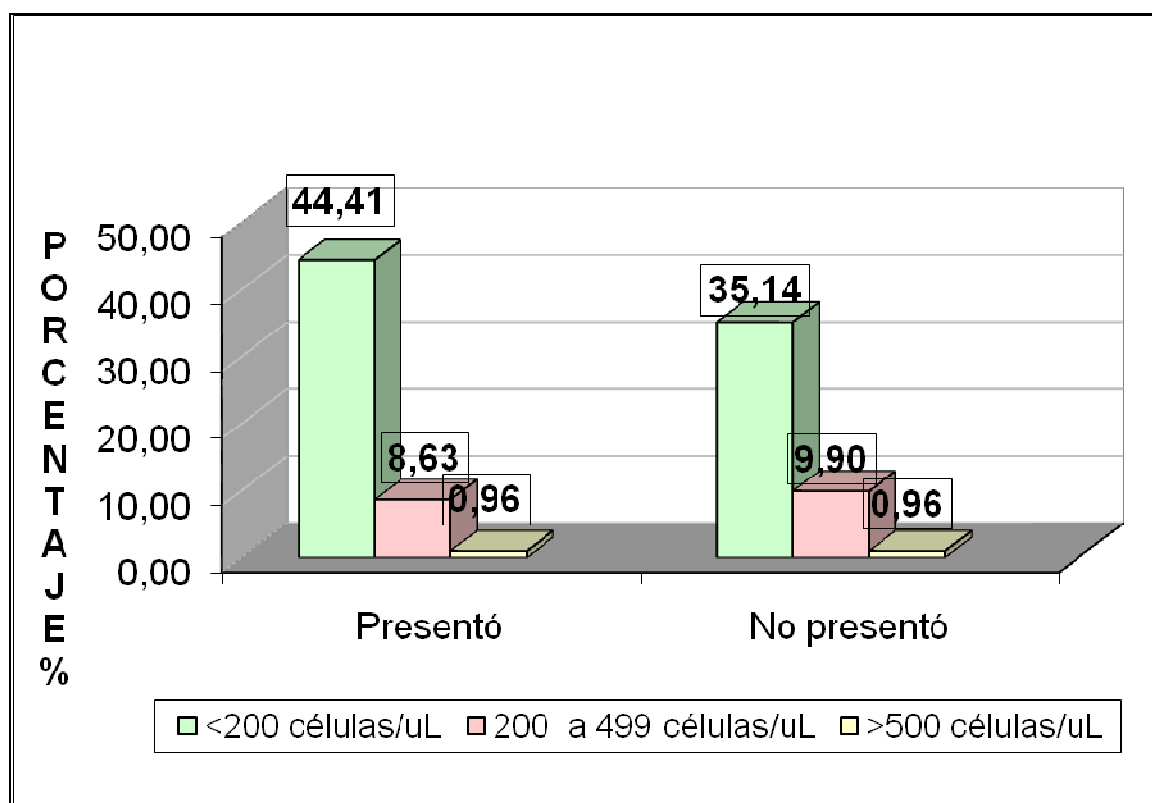


Figura 16. Distribución de pacientes según carga viral y presencia de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

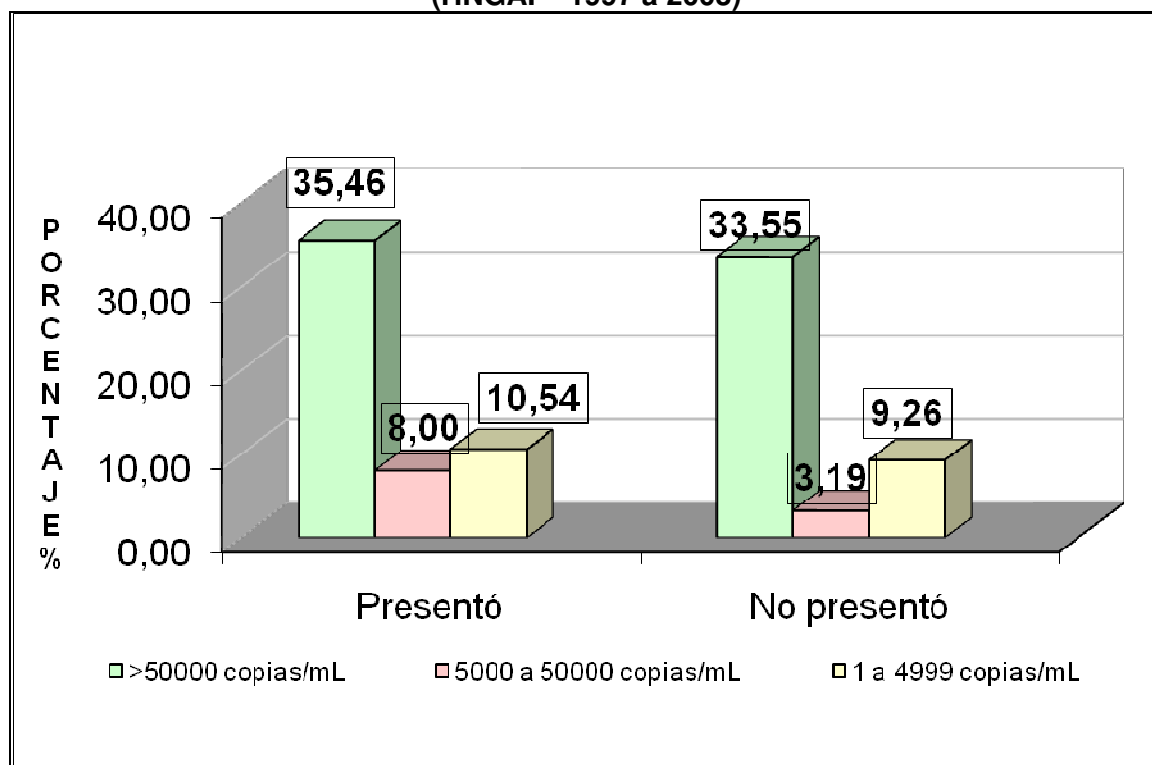


Figura 17. Distribución de los pacientes según la edad y el grado de hepatotoxicidad (HNGAI – 1997 a 2003)

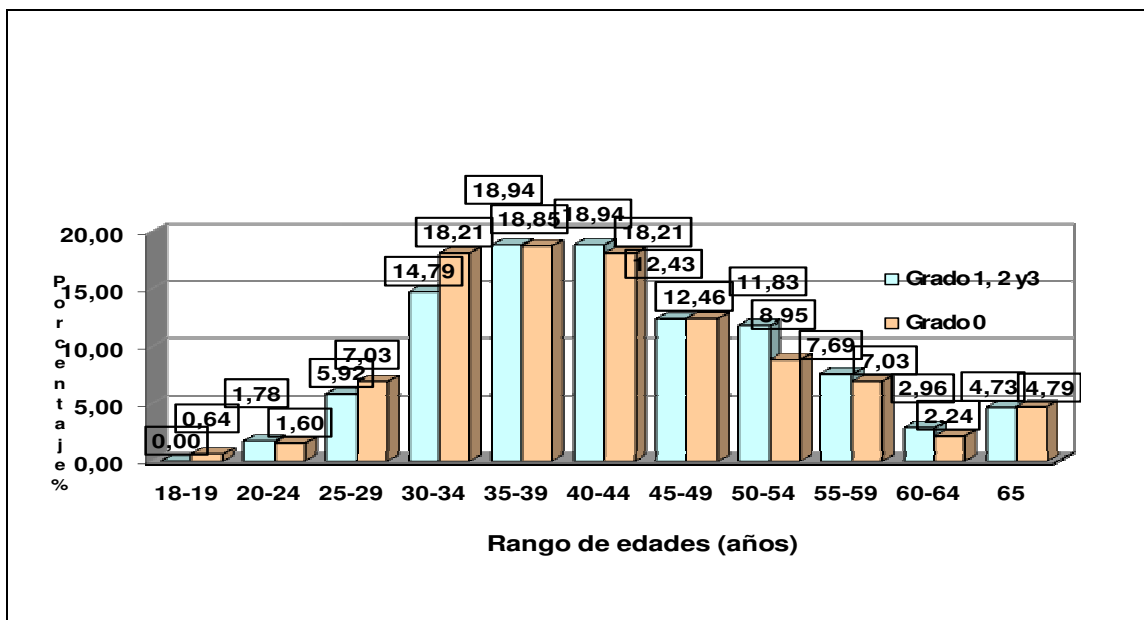


Figura 18. Distribución de los pacientes según el tiempo tratamiento antirretroviral en que se presentó hepatotoxicidad severa (grado 3 y 4) (HNGAI – 1997 a 2003)

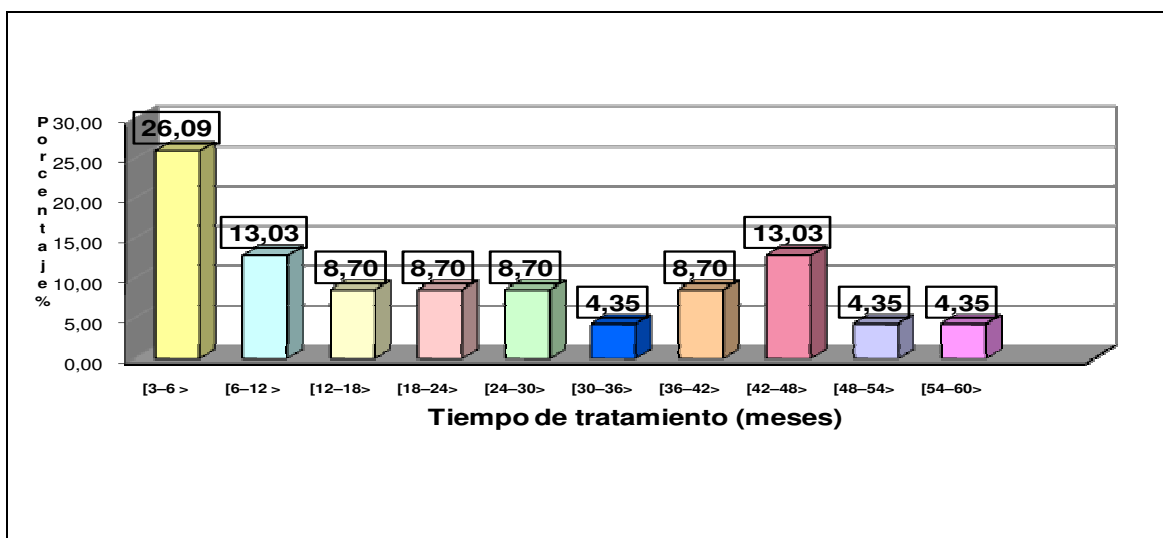
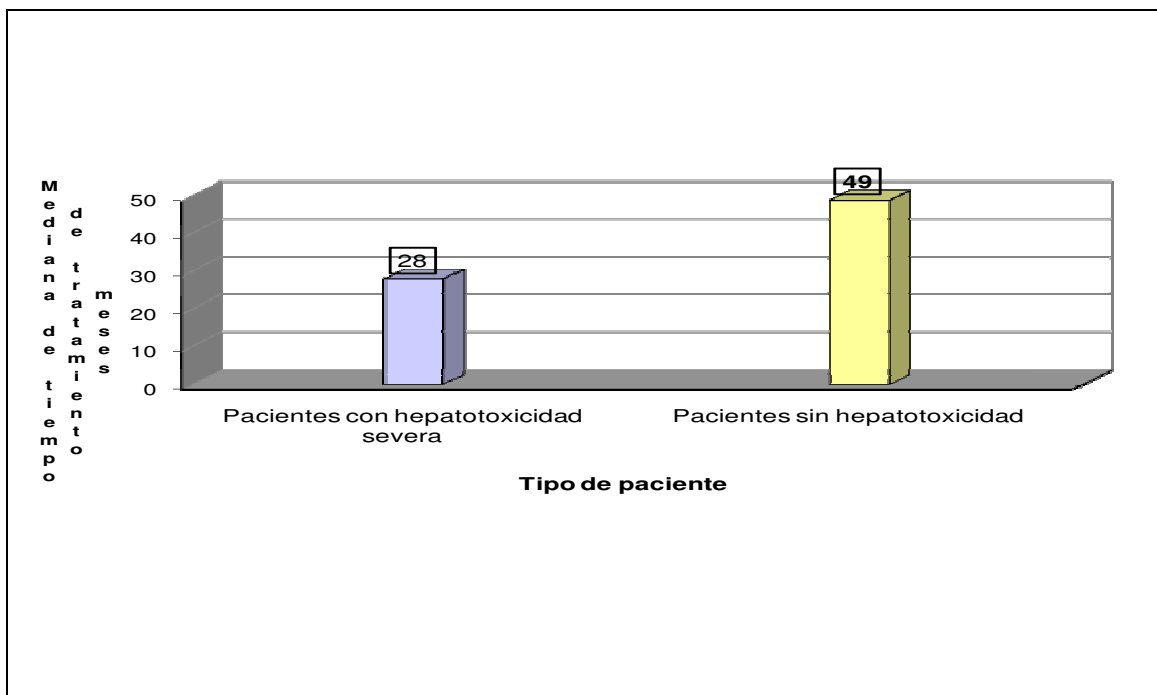


Figura 19. Mediana de tiempo de tratamiento antirretroviral de los pacientes con hepatotoxicidad severa versus los que no presentaron hepatotoxicidad
(HNGAI – 1997 a 2003)



ANEXO 2

NUMPAC:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha de inicio del
tratamiento

___ / ___ / ___

Apellido Paterno	Apellido Materno	Nombres	DNI	Nº de Historia Clínica

Fecha de nacimiento	Edad	Sexo	Código
		M F	

Fármacos involucrados en el esquema de TARGA:

- A) Efavirenz (EFV) + [Estavudina (D4T) ó Zidovudina (AZT)]+ Lamivudina (3TC)
- B) [Estavudina (D4T) ó Zidovudina (AZT)]+ Lamivudina (3TC) + 2 Inhibidores de
Proteasas(Indinavir + Ritonavir ó Saquinavir + Ritonavir ó Lopinavir + Ritonavir
(Kaletra))
- C) [Zidovudina (AZT) ó Lamivudina (3TC)] + Didanosina (DDI) + Indinavir (IND)
- D) Zidovudina (AZT) ó Didanosina (DDI)] + [Lamivudina (3TC) ó Estavudina (D4T)] +
Nelfinavir (NEL)
- E) Atazanavir (ATZ) + Estavudina (D4T) + Lamivudina (3TC)
- F) Otros

Resultados de transaminasas:

Transaminasas	Datos basales	G	3 meses	G	6 meses	G	12 meses	G	18 meses	G	24 meses	G
TGO (transaminasa glutámico oxalacética)												
TGP (transaminasa glutámico pirúvica)												
FECHA												

G = Grado de hepatotoxicidad

Resultados de marcadores virales:

Marcadores virales	Datos basales	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Recuento linfocitos CD4					
Carga viral					
Hepatitis B ac. anti. ag. E					
Hepatitis B antígeno E					
Hepatitis B Ac. Core Ig M					
Hepatitis B Ac. Core total					
Hepatitis B ac. anti. ag S					
Hepatitis B antígeno superficie					
Hepatitis C HCV					
FECHA					

ANEXO 3

Nº	Sexo	Edad	Esquema	T. T.	TGO B.	TGO 3-6	Me TGO	TGP B	TGP 3-6	Me TGP	Grado Hep.	C. con VHB	C.con VHC	CD4 B	CV B	Me CD4	Me CV
1	mujer	45	esquema F	3	0	0	11,5	0	0	21,5	grado0	negativo	negativo	1	1	361	2,33
2	mujer	59	esquema A	3	0	0	24	0	0	21	grado0	negativo	negativo	0	0	169	5,45
3	hombre	33	esquema E	3	0	0	20	0	0	17,5	grado0	negativo	negativo	1	2	78	5,63
4	hombre	45	esquema A	5	1	2	146	1	2	109	grado2	negativo	positivo	0	0	241,5	5,52
5	hombre	30	esquema A	9	1	1	58	0	0	31	grado1	negativo	negativo	0	0	148,5	5,88
6	hombre	50	esquema A	12	0	0	37,5	1	1	44	grado1	positivo	negativo	1	2	297	5,58
7	hombre	36	esquema D	10	0	0	21	0	0	23	grado1	negativo	negativo	1	0	326	3,7
8	hombre	33	esquema A	7	2	2	101	2	1	95	grado2	negativo	negativo	0	1	176	4,62
9	hombre	51	esquema D	7	0	0	30,5	0	1	36,5	grado1	negativo	negativo	2	2	385	4,04
10	hombre	43	esquema A	6	1	1	47	0	1	58	grado1	negativo	negativo	1	0	477	3,26
11	hombre	54	esquema A	26	1	1	48	0	1	77	grado2	negativo	negativo	0	0	232,5	4,89
12	hombre	34	esquema A	3	0	0	29	0	0	23	grado0	negativo	negativo	1	0	362	3,75
13	hombre	50	esquema A	29	1	1	60	0	0	40	grado2	negativo	negativo	0	0	167	2,69
14	mujer	40	esquema C	49	0	0	28,5	0	0	22,5	grado1	negativo	negativo	0	0	122	4,65
15	hombre	28	esquema A	3	0	0	27	0	0	22	grado0	negativo	negativo	0	0	123,5	4,95
16	hombre	24	esquema A	3	0	0	17	0	0	28	grado0	negativo	negativo	0	0	290	2,6
17	mujer	41	esquema F	3	1	2	121,5	0	2	76,5	grado2	negativo	negativo	0	1	7	5,34
18	hombre	50	esquema A	9	1	1	52	0	0	31,5	grado1	negativo	negativo	0	1	204	5,53
19	hombre	33	esquema A	9	0	0	45			45	grado1	negativo	negativo	0	1	149,5	4,3
20	hombre	44	esquema D	3	0	0	37	0	0	44,5	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	0	271	4,99
21	hombre	38	esquema F	20	0	0	27,5	0	0	34	grado1	negativo	negativo	0	1	880	4,6
22	mujer	50	esquema A	28	1	1	57,5	1	1	56	grado2	negativo	negativo	1	2	280	2,73
23	hombre	32	esquema C	7	0	0	11,5	0	0	36	grado1	negativo	negativo	0	0	89	4,78
24	mujer	34	esquema A	3	0	0	18	0	0	17	grado0	negativo	negativo	0	0	365	5,06
25	mujer	31	esquema F	3	0	0	23	0	0	23	grado1	negativo	negativo	1	0	354	2,73
26	hombre	54	esquema B	60	0	0	21	0	0	21	grado1	negativo	negativo	1	1	277	5,19

Nº	Sexo	Edad	Esquema	T. T.	TGO B.	TGO 3-6	Me TGO	TGP B	TGP 3-6	Me TGP	Grado Hep.	C. con VHB	C.con VHC	CD4 B	CV B	Me CD4	Me CV
27	hombre	47	esquema A	3	0	0	32	0	0	40	grado1	negativo	negativo	0	0	341	5,57
28	mujer	27	esquema A	3	0	0	19	0	0	8	grado0	negativo	negativo	0	0	479	2,6
29	hombre	29	esquema A	27	0	0	33	0	0	32	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	2	121	4,57
30	hombre	50	esquema C	45	0	1	59	0	1	53	grado 3 y grado 4	nagativo	negativo	0	0	222	4,57
31	hombre	29	esquema A	3	0	0	27,5	0	0	29,5	grado0	negativo	negativo	0	1	123	4,39
32	hombre	40	esquema C	3	0	0	21	0	0	18	grado1	nagativo	negativo	0	0	139	4,97
33	hombre	44	esquema D	21	1	2	134,5	2	1	72	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	1	2	195	3,84
34	hombre	65	esquema F	60	0	0	24	0	0	24,5	grado1	negativo	negativo	0	0	227	4,01
35	mujer	42	esquema A	10	0	0	52	0	0	38	grado1	negativo	negativo	0	0	277	5,36
36	hombre	65	esquema C	3	0	0	37	0	0	29,5	grado0	nagativo	negativo	0	2	271	2,69
37	hombre	39	esquema A	3	2	0	44	2	1	53	grado2	negativo	negativo	0	0	222	5,88
38	hombre	53	esquema C	3	0	0	22	0	0	19	grado0	negativo	negativo	0	2	152	3,53
39	hombre	42	esquema A	3	1	0	30	1	0	22	grado0	nagativo	negativo	0	0	231	5,47
40	hombre	58	esquema D	4	1	2	112,5	0	1	85	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	0	38	6
41	hombre	44	esquema A	3	1	0	39	1	1	54	grado2	negativo	negativo	0	0	101	5,2
42	mujer	31	esquema A	3	0	0	37	0	0	40	grado0	nagativo	negativo	1	0	511	4,92
43	mujer	48	esquema B	60	0	0	29	0	0	24	grado1	nagativo	negativo	0	0	116	5,23
44	mujer	46	esquema F	3	0	0	21	0	0	15	grado0	nagativo	negativo	0	0	84	5,63
45	hombre	38	esquema A	3	1	0	39	0	0	26	grado1	negativo	negativo	0	0	120	5,63
46	hombre	34	esquema D	3	1	1	36	2	1	44	grado2	nagativo	negativo	1	2	342	3,73
47	mujer	27	esquema A	3	1	0	20,5	1	0	18,5	grado1	negativo	negativo	0	0	188	3,79
48	hombre	57	esquema C	5	0	1	28	0	1	52	grado1	negativo	negativo	1	2	214	3,04
49	hombre	44	esquema C	3	0	0	27	0	0	22,5	grado0	nagativo	negativo	0	0	342	5,45
50	hombre	38	esquema A	3	0	0	36	0	0	32	grado0	nagativo	negativo	0	0	156	5,19

Nº	Sexo	Edad	Esquema	T. T.	TGO B.	TGO 3-6	Me TGO	TGP B	TGP 3-6	Me TGP	Grado Hep.	C. con VHB	C.con VHC	CD4 B	CV B	Me CD4	Me CV
51	hombre	51	esquema F	31	0	0	25,5	0	1	48,5	grado1	negativo	negativo	1	1	413,5	1,69
52	hombre	43	esquema A	3	1	0	31	0	0	23	grado1	negativo	negativo	0	0	77,5	5,95
53	mujer	50	esquema E	3	1	0	17	1	1	20	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	0	347	5,91
54	mujer	33	esquema A	3	1	1	24	2	2	13	grado2	negativo	negativo	0	0	278	5,76
55	hombre	42	esquema A	3	0	0	27	0	0	33	grado0	negativo	negativo	0	0	100,5	5,71
56	hombre	27	esquema A	3	2	0	28	1	0	30	grado2	negativo	negativo	0	0	209	5,75
57	hombre	44	esquema D	3	0	0	30	1	0	42	grado1	negativo	negativo	0	1	235	4,35
58	hombre	39	esquema D	3	0	0	21,5	0	0	20,5	grado0	negativo	negativo	0	0	199	5,22
59	mujer	36	esquema A	3	1	1	54	1	0	48	grado1	negativo	negativo	1	0	277	5,88
60	hombre	40	esquema D	47	1	0	74,5	1	0	120,5	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	0	9	5,05
61	mujer	53	esquema D	3	0	0	24,5	0	0	19	grado0	negativo	positivo	0	2	290	2,6
62	hombre	46	esquema F	37	0	1	23	0	1	41,5	grado2	negativo	negativo	0	1	285	2,65
63	mujer	48	esquema D	3	0	0	21	0	0	20	grado0	negativo	negativo	0	0	171	5,09
64	hombre	41	esquema A	39	0	1	44	1	1	74	grado2	negativo	negativo	1	0	585	5,1
65	mujer	50	esquema F	27	0	0	18	0	0	22,5	grado1	negativo	negativo	2	0	595	3,47
66	hombre	35	esquema F	58	0	0	91	0	0	33	grado2	negativo	negativo	0	0	296,5	2,7
67	mujer	40	esquema A	30	0	1	58	0	0	27	grado2	negativo	negativo	0	0	12	5,47
68	hombre	41	esquema D	3	0	0	20	0	0	15	grado0	negativo	negativo	0	0	430,5	4,66
69	mujer	63	esquema F	3	0	0	14	0	0	13	grado0	negativo	negativo	0	0	244	2,54
70	hombre	38	esquema A	3	0	0	31	0	0	29	grado0	negativo	negativo	0	0	152	4,69
71	hombre	32	esquema D	3	0	0	21	0	0	26	grado1	negativo	negativo	0	0	55	5,88
72	hombre	46	esquema C	14	2	0	47,5	1	0	26	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	1	169,5	4,06
73	mujer	31	esquema D	3	1	0	24	0	0	19	grado0	negativo	negativo	0	2	218,5	3,13
74	mujer	29	esquema A	3	1	0	48	1	0	56	grado1	negativo	negativo	0	2	112	2,6
75	mujer	29	esquema A	37	0	0	30	0	0	31	grado1	negativo	negativo	0	0	270	5,16
76	hombre	59	esquema E	3	0	0	16	0	0	25,5	grado0	negativo	negativo	1	0	396	3,29

Nº	Sexo	Edad	Esquema	T. T.	TGO B.	TGO 3-6	Me TGO	TGP B	TGP 3-6	Me TGP	Grado Hep.	C. con VHB	C.con VHC	CD4 B	CV B	Me CD4	Me CV
77	hombre	65	esquema A	19	0	0	28,5	0	0	30,5	grado1	negativo	negativo	0	0	124	4,99
78	hombre	37	esquema F	3	0	0	25	0	0	22	grado0	negativo	negativo	1	0	131	4,88
79	mujer	34	esquema B	3	0	0	23,5	0	0	23	grado1	negativo	negativo	1	1	481,5	4,35
80	hombre	49	esquema C	3	0	0	25	0	0	23	grado0	negativo	negativo	1	0	312,5	4,74
81	hombre	46	esquema A	16	0	0	32	0	1	49	grado1	negativo	negativo	0	0	152	5,6
82	mujer	46	esquema A	3	1	0	44	2	0	63,5	grado2	negativo	negativo	1	0	87	5,04
83	mujer	36	esquema A	7	0	1	71	0	0	32	grado2	negativo	negativo	0	1	378	5,42
84	mujer	37	esquema A	3	0	0	16	0	0	15	grado0	negativo	negativo	1	0	404	4,81
85	hombre	47	esquema A	3	0	0	35	0	0	36	grado0	negativo	negativo	0	0	156	5,88
86	mujer	65	esquema A	3	0	0	43	0	0	44	grado1	negativo	negativo	0	0	315	5,37
87	hombre	42	esquema B	3	0	1	40	0	0	22	grado1	negativo	negativo	0	0	142	5,88
88	mujer	34	esquema A	3	0	0	21	0	0	16	grado0	negativo	negativo	0	2	209,5	3,26
89	mujer	42	esquema A	3	0	0	27	0	0	24	grado0	negativo	negativo	0	2	232	3,94
90	mujer	65	esquema A	22	0	0	32	0	0	40	grado1	negativo	negativo	0	0	138	4,22
91	hombre	33	esquema B	3	0	0	14	0	0	18	grado0	negativo	negativo	0	0	336	4,41
92	mujer	34	esquema A	60	1	2	52	1	1	69	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	1	175	5,28
93	hombre	44	esquema C	20	0	1	49	1	1	66	grado2	negativo	negativo	1	2	216,5	3,61
94	hombre	37	esquema A	3	0	0	30,5	0	0	43,5	grado1	negativo	negativo	0	1	365	4,15
95	mujer	47	esquema D	3	0	0	17	0	0	11	grado0	negativo	negativo	0	0	189,5	3,84
96	mujer	57	esquema A	3	0	0	40	0	1	51	grado1	negativo	negativo	0	2	123	2,6
97	hombre	33	esquema D	45	0	0	20	0	0	26	grado1	negativo	negativo	1	0	342	3,32
98	hombre	26	esquema F	3	0	0	16	0	0	9	grado0	negativo	negativo	2	2	673,5	3,6
99	hombre	52	esquema A	3	0	0	34	0	1	44	grado2	negativo	negativo	0	0	142	4,93
100	mujer	38	esquema A	6	0	0	25	1	1	55	grado2	negativo	negativo	1	1	294	3,56
101	mujer	48	esquema D	36	0	0	17	0	0	15	grado2	negativo	negativo	2	1	675	4,43
102	hombre	42	esquema C	3	0	0	21	0	0	16	grado1	negativo	negativo	0	0	209	5,44
103	mujer	31	esquema B	3	0	0	16,5	0	0	11,5	grado0	negativo	negativo	1	0	314	4,88
104	hombre	32	esquema A	46	1	0	47,5	0	1	56,5	grado2	negativo	negativo	0	1	224	4,3
105	hombre	58	esquema C	3	0	0	33	0	0	21	grado0	negativo	negativo	1	0	309	5,78
106	hombre	49	esquema B	3	0	0	37	0	0	34	grado0	positivo	negativo	2	0	562	4,99

Nº	Sexo	Edad	Esquema	T. T.	TGO B.	TGO 3-6	Me TGO	TGP B	TGP 3-6	Me TGP	Grado Hep.	C. con VHB	C.con VHC	CD4 B	CV B	Me CD4	Me CV
107	hombre	43	esquema F	3	0	0	23,5	0	0	15,5	grado0	negativo	negativo	1	1	430	2,55
108	hombre	43	esquema D	3	0	0	26	0	0	20	grado0	negativo	negativo	1	0	211	5,65
109	hombre	51	esquema B	3	0	0	21	0	0	21	grado0	negativo	negativo	1	2	411,5	3,99
110	hombre	46	esquema C	3	0	0	39	0	1	47	grado2	negativo	negativo	1	0	748	4,91
111	hombre	44	esquema A	25	0	0	36	0	1	28	grado1	negativo	negativo	1	0	55	5,22
112	hombre	50	esquema A	4	0	1	63	0	1	43,5	grado1	negativo	negativo	1	0	95	3,47
113	hombre	37	esquema D	3	0	0	27	0	0	28	grado0	negativo	negativo	0	1	70,5	4,29
114	hombre	37	esquema A	53	1	0	98	2	0	212	grado 3 y grado 4	positivo	negativo	0	0	254	4,61
115	hombre	47	esquema A	3	0	0	47,5	0	0	32,5	grado1	negativo	negativo	0	0	449	5,73
116	hombre	33	esquema A	3	0	0	27	0	0	25,5	grado0	negativo	negativo	0	0	432	2,6
117	hombre	49	esquema A	10	1	0	42,5	1	0	50,5	grado1	negativo	negativo	0	0	146	5,87
118	hombre	35	esquema A	3	1	0	47,5	1	0	44	grado1	negativo	negativo	0	0	100	5,83
119	hombre	41	esquema A	11	1	0	65	1	0	58	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	0	295	5,57
120	hombre	36	esquema A	3	0	0	32,5	0	0	37	grado1	negativo	negativo	1	2	355	2,6
121	mujer	55	esquema D	3	0	0	25	0	0	26	grado0	negativo	negativo	0	0	102	3,51
122	hombre	22	esquema A	26	0	0	37	0	0	52	grado1	negativo	negativo	0	0	127	5,1
123	hombre	60	esquema A	23	1	1	47	1	1	66	grado2	negativo	negativo	0	2	169	2,6
124	mujer	48	esquema A	32	0	0	24	0	0	24	grado1	negativo	negativo	0	1	309,5	5,62
125	hombre	35	esquema C	5	0	0	79	0	0	206	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	0	387	3,36
126	hombre	50	esquema A	13	0	0	33	0	0	35,5	grado1	negativo	negativo	0	0	305	5,43
127	hombre	33	esquema A	3	0	0	21	0	0	22	grado0	negativo	negativo	0	0	126	5,21
128	hombre	52	esquema A	60	0	1	35	0	1	37	grado1	negativo	negativo	1	2	148,5	2,6
129	mujer	34	esquema A	3	1	1	56	1	1	47	grado1	negativo	negativo	0	0	257,5	5,88
130	hombre	65	esquema D	10	0	0	23	0	0	21	grado1	negativo	negativo	0	0	235	4,3
131	hombre	65	esquema A	22	1	1	68,5	0	1	55,5	grado2	negativo	negativo	0	0	293	3,13
132	mujer	50	esquema C	60	0	0	28	0	0	18,5	grado2	negativo	negativo	0	0	279	3,29

Nº	Sexo	Edad	Esquema	T. T.	TGO B.	TGO 3-6	Me TGO	TGP B	TGP 3-6	Me TGP	Grado Hep.	C. con VHB	C.con VHC	CD4 B	CV B	Me CD4	Me CV
133	hombre	58	esquema E	3	0	0	29	0	0	30	grado1	negativo	negativo	0	2	135,5	4,1
134	hombre	39	esquema A	3	2	1	107	2	2	166	grado2	negativo	negativo	0	1	121	4,62
135	hombre	55	esquema F	48	0	0	31,5	0	0	34,5	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	0	265	3,53
136	hombre	41	esquema A	3	0	0	20	0	0	21	grado0	negativo	negativo	1	0	604,5	3,62
137	mujer	27	esquema A	3	0	0	24	0	0	15	grado0	negativo	negativo	0	2	182	2,6
138	mujer	43	esquema E	3	0	0	33,5	0	1	46,5	grado1	negativo	negativo	0	2	278	2,6
139	mujer	27	esquema A	3	1	1	252	2	1	89	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	0	9	5,48
140	hombre	43	esquema F	3	0	0	22	0	0	17,5	grado0	negativo	negativo	0	0	301	3,25
141	hombre	33	esquema B	3	0	0	28,5	0	0	27	grado1	negativo	negativo	0	0	155	4,88
142	mujer	34	esquema A	7	0	1	33,5	1	2	63	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	1	252	4,91
143	hombre	35	esquema A	3	1	0	26	1	0	67	grado2	negativo	negativo	0	0	177	5,88
144	hombre	34	esquema A	3	0	0	23	0	0	18	grado0	negativo	negativo	1	2	292	4,5
145	hombre	32	esquema A	3	0	0	20	0	0	16	grado0	negativo	negativo	1	0	358,5	3,41
146	hombre	38	esquema A	4	1	0	31,5	0	0	38,5	grado1	negativo	negativo	0	0	200	5,68
147	hombre	57	esquema A	3	1	1	62	1	1	49	grado1	negativo	negativo	0	0	242	5,74
148	mujer	25	esquema A	4	1	1	69	0	0	35,5	grado1	negativo	negativo	0	0	89	2,6
149	hombre	48	esquema B	4	1	0	24,5	1	0	23	grado1	negativo	negativo	1	0	269,5	5,41
150	mujer	32	esquema A	3	0	0	22	0	0	17,5	grado0	negativo	negativo	0	0	218	5,34
151	hombre	49	esquema B	3	0	0	20,5	0	0	16	grado0	negativo	negativo	0	0	305	3,06
152	mujer	39	esquema B	3	0	0	26	0	0	13	grado1	negativo	negativo	0	0	143	4,58
153	hombre	59	esquema D	3	0	0	30,5	0	0	31,5	grado0	negativo	negativo	0	2	263	3,06
154	mujer	36	esquema C	25	0	0	49	0	0	44,5	grado2	negativo	negativo	1	2	254,5	3,15
155	hombre	45	esquema A	11	0	0	22,5	0	1	31	grado1	negativo	negativo	0	0	22,5	31
156	hombre	28	esquema A	14	0	0	29	0	0	27	grado1	negativo	negativo	0	0	172	4,99
157	hombre	55	esquema B	4	1	1	71	0	0	41	grado1	negativo	negativo	0	1	176,5	3,81
158	mujer	32	esquema F	3	0	0	26	0	0	19	grado0	negativo	negativo	0	0	596	4,64

Nº	Sexo	Edad	Esquema	T. T.	TGO B.	TGO 3-6	Me TGO	TGP B	TGP 3-6	Me TGP	Grado Hep.	C. con VHB	C.con VHC	CD4 B	CV B	Me CD4	Me CV
159	mujer	40	esquema A	3	0	0	36	0	0	47	grado1	negativo	negativo	0	0	141,5	5,66
160	hombre	35	esquema A	3	0	0	23,5	0	0	28,5	grado0	negativo	negativo	1	0	321	5,88
161	mujer	29	esquema A	3	0	0	26,5	0	0	17,5	grado0	negativo	negativo	0	2	184	2,6
162	mujer	39	esquema A	3	0	0	22	0	0	17,5	grado0	negativo	negativo	1	0	330	4,88
163	hombre	22	esquema D	5	2	0	26	0	0	43	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	2	362,5	2,14
164	hombre	30	esquema A	3	0	0	43	0	0	29	grado0	negativo	negativo	0	0	87	5,12
165	mujer	45	esquema A	28	0	0	44	1	0	52	grado1	negativo	negativo	0	1	113,5	4
166	mujer	30	esquema A	3	0	0	15,5	0	0	14,5	grado0	negativo	negativo	0	0	85,5	4,7
167	hombre	44	esquema C	9	0	0	29,5	0	0	29,5	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	2	176	5,2
168	hombre	42	esquema A	5	0	0	34	0	0	26	grado1	negativo	negativo	1	0	282	5,1
169	hombre	65	esquema C	8	1	0	56	0	0	52	grado1	negativo	negativo	1	2	740	2,6
170	hombre	46	esquema A	10	1	0	38,5	0	0	33,5	grado1	negativo	negativo	0	0	138	5,6
171	mujer	65	esquema A	3	0	0	24	0	0	20,5	grado0	negativo	negativo	0	0	295	5,16
172	hombre	55	esquema A	3	1	0	65	0	0	39	grado0	negativo	negativo	0	0	95	5,52
173	mujer	41	esquema A	3	0	0	27	0	0	25	grado0	negativo	negativo	0	1	424,5	3,78
174	mujer	62	esquema A	3	0	0	18	0	0	14	grado0	negativo	negativo	1	1	327	4,5
175	mujer	43	esquema A	12	0	1	37	0	0	23	grado1	negativo	negativo	0	0	155,5	5,01
176	hombre	35	esquema D	4	0	0	23	1	0	59	grado1	negativo	negativo	0	2	190	3,47
177	hombre	43	esquema A	7	0	0	37,5	0	0	48	grado1	negativo	negativo			101	4,9
178	mujer	38	esquema B	4	0	0	20,5	0	0	24	grado0	negativo	negativo	0	2	266,5	2,6
179	hombre	65	esquema A	28	0	0	37,5	0	0	23,5	grado0	negativo	negativo	0	0	449	2,6
180	hombre	34	esquema A	6	0	0	55	0	0	53	grado2	negativo	negativo	0	0	203	2,6
181	hombre	37	esquema C	3	0	0	42	0	0	36	grado1	negativo	negativo	0	0	136	2,8
182	hombre	33	esquema B	5	0	0	15	0	0	18	grado0	negativo	negativo	0	0	341,5	3,79
183	hombre	56	esquema C	11	0	0	30,5	0	0	37,5	grado1	negativo	negativo	0	1	132,5	4,33
184	mujer	38	esquema D	27	1	0	49	1	0	54	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	2	408	2,64

Nº	Sexo	Edad	Esquema	T. T.	TGO B.	TGO 3-6	Me TGO	TGP B	TGP 3-6	Me TGP	Grado Hep.	C. con VHB	C.con VHC	CD4 B	CV B	Me CD4	Me CV
185	hombre	44	esquema A	5	0	0	28,5	0	0	30	grado0	negativo	negativo	0	0	188	4,6
186	hombre	39	esquema A	4	0	0	30	0	0	35,5	grado0	negativo	negativo	0	0	515	2,6
187	hombre	45	esquema D	9	0	0	19	0	0	18	grado0	negativo	negativo	0	0	358,5	3,8
188	hombre	22	esquema E	5	0	0	26,5	0	0	20,5	grado0	negativo	negativo	0	0	205	2,6
189	hombre	54	esquema A	16	0	0	48	0	0	77	grado1	positivo	negativo	0	0	232,5	2,6
190	hombre	65	esquema D	27	0	0	47	0	0	39	grado2	negativo	negativo	0	2	379	2,6
191	hombre	65	esquema A	27	0	0	38	0	0	38	grado0	negativo	negativo	0	0	235	5,27
192	hombre	39	esquema A	14	0	0	55,5	0	0	68	grado0	negativo	negativo	0	0	112	5,88
193	hombre	48	esquema C	10	0	0	25,5	0	0	15	grado0	negativo	negativo	0	0	198	4,68
194	hombre	35	esquema B	3	0	0	57	0	0	68	grado1	negativo	negativo	0	0	406,5	2,6
195	mujer	48	esquema D	10	0	0	27	0	0	41	grado0	negativo	negativo	0	0	124	3,96
196	hombre	37	esquema A	5	0	0	47,5	0	0	34	grado0	negativo	negativo	0	0	110,5	4,23
197	mujer	56	esquema A	14	0	0	27	0	0	29	grado0	positivo	negativo	0	0	277	2,6
198	hombre	43	esquema B	8	0	0	21	0	0	21	grado0	negativo	negativo	1	0	273	4,78
199	hombre	60	esquema A	29	0	0	47	0	0	98	grado2	negativo	negativo	0	0	392	4,79
200	mujer	53	esquema D	7	0	0	24	0	0	19	grado0	negativo	positivo	0	0	290	2,6
201	hombre	33	esquema E	4	0	0	23	0	0	15	grado0	negativo	negativo	0	0	207,5	2,91
202	hombre	65	esquema A	7	0	0	27	0	0	30	grado0	negativo	negativo	0	0	274	2,6
203	mujer	36	esquema A	11	0	0	40	0	0	19,5	grado1	negativo	negativo	0	0	72	3,95
204	hombre	37	esquema A	19	0	0	104,5	0	0	186,5	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	0	254	2,6
205	hombre	39	esquema B	53	0	0	28,5	0	0	24,5	grado1	negativo	negativo	0	0	297	2,6
206	hombre	40	esquema A	30	0	0	31	0	0	46	grado1	negativo	negativo	0	1	277	2,6
207	hombre	55	esquema F	50	0	0	35,5	0	0	39	grado2	negativo	negativo	0	1	198	2,6
208	mujer	29	esquema D	5	0	0	22	0	0	16	grado0	negativo	negativo	1	0	383	4,2
209	hombre	53	esquema A	3	0	0	27	0	0	27	grado0	negativo	negativo	0	0	303	2,6
210	hombre	32	esquema A	27	0	0	34,5	0	0	47	grado1	negativo	negativo	0	0	197	2,6
211	hombre	44	esquema D	20	0	0	44	0	0	18	grado2	negativo	negativo	0	0	114	2,6
212	hombre	32	esquema A	23	0	0	25	0	0	15	grado0	negativo	negativo	0	1	115,5	5,19
213	hombre	44	esquema A	6	0	0	27	0	0	30	grado0	negativo	negativo	1	0	235,5	3,24
214	hombre	44	esquema D	11	0	0	25	0	0	195	grado0	negativo	positivo	0	2	215	2,6

Nº	Sexo	Edad	Esquema	T. T.	TGO B.	TGO 3-6	Me TGO	TGP B	TGP 3-6	Me TGP	Grado Hep.	C. con VHB	C.con VHC	CD4 B	CV B	Me CD4	Me CV
215	hombre	57	esquema D	3	0	0	29	0	0	17	grado0	negativo	negativo	1	0	330	3,28
216	hombre	65	esquema A	15	0	0	31	0	0	32,5	grado0	negativo	negativo	0	2	152	2,6
217	hombre	39	esquema A	4	0	0	32,5	0	0	54,5	grado1	negativo	negativo	0	2	458,5	2,6
218	hombre	44	esquema B	27	0	0	65	0	0	92	grado1	negativo	negativo	0	0	150	2,6
219	hombre	34	esquema A	3	0	0	29	0	0	53	grado0	negativo	negativo	0	0	368	2,6
220	hombre	23	esquema B	3	0	0	32,5	0	0	20,5	grado1	negativo	negativo	0	1	244,5	1,69
221	mujer	53	esquema E	5	1	0	20	1	1	15,5	grado0	negativo	negativo	0	0	361	2,6
222	hombre	59	esquema A	17	0	0	39	1	1	56	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	2	150	3,8
223	mujer	53	esquema E	41	0	0	32	0	1	32	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	2	621	2,6
224	hombre	42	esquema A	4	0	0	22,5	0	0	28,5	grado0	negativo	negativo			137	2,6
225	mujer	28	esquema A	29	0	0	30	0	0	33	grado0	negativo	positivo	0	0	146	2,6
226	hombre	30	esquema D	3	0	0	36	0	0	27	grado0	negativo	negativo	1	0	440	4,22
227	hombre	44	esquema E	4	0	0	31	0	0	27	grado1	negativo	negativo	0	2	245	2,6
228	mujer	44	esquema A	12	0	0	29	0	0	73	grado0	negativo	negativo	0	2	197,5	3,6
229	mujer	33	esquema A	5	0	0	21	0	0	37	grado0	negativo	negativo	0	0	123	4,25
230	hombre	50	esquema C	31	0	0	58	0	0	70	grado2	negativo	negativo	0	1	222	2,6
231	hombre	38	esquema D	3	0	0	19	0	0	22,5	grado0	negativo	negativo	0	0	163	2,6
232	mujer	31	esquema E	3	0	0	16,5	0	0	16	grado0	negativo	negativo	2	1	502,5	3,2
233	hombre	18	esquema E	4	0	0	23,5	0	0	24	grado0	negativo	negativo	1	0	496	2,6
234	hombre	29	esquema A	39	0	0	33	0	0	32	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	2	138,5	3,61
235	hombre	33	esquema A	10	0	0	68	0	0	64	grado0	negativo	negativo	0	0	169	4,99
236	mujer	46	esquema A	4	0	0	24,5	0	0	13	grado0	negativo	negativo	1	2	289	2,6
237	mujer	25	esquema A	14	0	0	45	0	0	57,5	grado1	negativo	negativo	0	3	431	5,57
238	hombre	33	esquema A	9	0	0	41	0	0	30,5	grado1	negativo	negativo	0	2	126,5	2,6
239	hombre	40	esquema A	21	0	0	39,5	0	0	44,5	grado0	negativo	negativo	0	2	271	2,6
240	hombre	46	esquema D	26	0	0	22	0	0	20	grado0	negativo	negativo	0	2	271	2,6

Nº	Sexo	Edad	Esquema	T. T.	TGO B.	TGO 3-6	Me TGO	TGP B	TGP 3-6	Me TGP	Grado Hep.	C. con VHB	C.con VHC	CD4 B	CV B	Me CD4	Me CV
241	hombre	37	esquema A	7	0	0	28	0	0	37	grado0	negativo	negativo	1	2	251,5	2,6
242	hombre	36	esquema D	3	0	0	22,5	0	0	24	grado0	negativo	negativo	1	2	327,5	4,93
243	hombre	43	esquema A	32	0	0	38	0	0	49	grado1	negativo	negativo	0	2	390,5	2,6
244	hombre	39	esquema D	9	0	0	40	0	0	34	grado0	negativo	negativo	0	0	5	5,16
245	hombre	30	esquema C	3	0	0	21	0	0	14	grado0	negativo	negativo	0	2	193	2,6
246	hombre	38	esquema A	56	0	0	39	0	0	47	grado1	negativo	negativo	0	2	148	3,19
247	hombre	49	esquema A	12	0	0	28	0	0	28	grado0	negativo	negativo	0	0	34	5,44
248	mujer	37	esquema A	21	0	0	22	0	0	26	grado1	negativo	negativo	0	0	208	2,6
249	mujer	34	esquema A	40	0	0	36	0	0	35	grado1	negativo	negativo	0	0	217	3,07
250	hombre	56	esquema A	17	0	0	64	0	0	85	grado2	negativo	negativo	0	0	153	2,6
251	hombre	40	esquema D	12	0	0	22	0	0	24,5	grado0	negativo	negativo	1	0	321,5	3,31
252	mujer	29	esquema D	13	0	0	20,5	0	0	29,5	grado0	negativo	negativo	1	1	1058	3,2
253	hombre	36	esquema E	3	0	0	29,5	0	0	35,5	grado0	negativo	negativo	0	2	291	3,53
254	hombre	28	esquema A	3	0	0	29,5	0	0	28	grado0	negativo	negativo	0	0	129	4,95
255	mujer	39	esquema C	24	0	0	36,5	0	0	35,5	grado0	negativo	negativo	0	0	364	5,5
256	mujer	37	esquema A	3	0	0	16	0	0	12	grado0	negativo	negativo	0	0	400	2,6
257	hombre	40	esquema E	8	0	0	36	0	0	42	grado2	negativo	negativo	0	0	390,5	2,6
258	hombre	34	esquema C	10	0	0	17	0	0	20	grado0	negativo	negativo	0	0	244	3,86
259	hombre	30	esquema A	4	0	0	27	0	0	22,5	grado1	negativo	negativo	0	0	55	2,6
260	mujer	41	esquema A	11	0	0	21	0	0	21	grado0	negativo	negativo	0	1	459	2,6
261	hombre	64	esquema B	56	0	0	28	0	0	20	grado1	negativo	negativo	0	0	129	2,6
262	hombre	40	esquema D	42	0	0	25	0	0	45	grado2	negativo	negativo	0	0	1284,5	2,6
263	hombre	55	esquema F	3	0	0	23,5	0	0	22,5	grado1	negativo	negativo	0	0	489	1,97
264	hombre	47	esquema A	4	0	1	32	0	2	27	grado2	negativo	negativo	0	0	213	2,6
265	hombre	36	esquema D	60	0	1	39	0	1	41	grado1	negativo	negativo	0	0	121,5	4,74
266	mujer	45	esquema C	23	0	0	23,5	0	0	18	grado0	negativo	negativo	0	0	362	2,78
267	mujer	46	esquema B	3	0	0	32	0	0	17	grado1	negativo	negativo	0	0	120	5,28
268	hombre	40	esquema A	3	0	0	27	0	0	26,5	grado0	negativo	negativo	0	0	209,5	3,6
269	hombre	46	esquema B	7	0	0	22	0	0	31	grado0	negativo	negativo	0	0	85	2,85
270	hombre	32	esquema B	4	0	1	38	1	1	42	grado1	positivo	negativo	1	0	515	2,6
271	hombre	18	esquema D	6	1	0	28	1	0	18	grado0	negativo	negativo	0	0	561	2,6

Nº	Sexo	Edad	Esquema	T. T.	TGO B.	TGO 3-6	Me TGO	TGP B	TGP 3-6	Me TGP	Grado Hep.	C. con VHB	C.con VHC	CD4 B	CV B	Me CD4	Me CV
272	mujer	35	esquema A	3	0	0	30	0	0	31	grado0	negativo	negativo	0	0	221,5	5,13
273	hombre	39	esquema D	32	0	0	32	0	0	38	grado2	negativo	negativo	0	0	82	4,4
274	hombre	42	esquema C	29	0	0	21	0	0	30,5	grado0	negativo	negativo	0	0	341	2,75
275	hombre	61	esquema C	3	0	0	25	0	1	36,5	grado1	negativo	negativo	0	0	307	2,6
276	hombre	56	esquema D	13	0	0	30	0	0	30	grado1	negativo	negativo	0	0	278	2,94
277	hombre	39	esquema A	7	0	0	24	0	0	26	grado0	negativo	negativo	0	0	33,5	5,39
278	hombre	30	esquema A	13	0	0	17,5	0	0	16	grado0	negativo	negativo	0	0	237	2,6
279	hombre	39	esquema C	11	0	0	33	0	0	38	grado0	negativo	negativo	0	0	218	2,6
280	hombre	39	esquema A	18	0	0	23	0	0	27	grado0	negativo	negativo	0	0	282	2,6
281	hombre	30	esquema A	9	0	0	31	0	0	32	grado0	negativo	negativo	0	0	132	2,9
282	mujer	37	esquema A	3	0	0	50	1	0	98,5	grado1	negativo	negativo	0	0	241	2,6
283	hombre	36	esquema A	14	0	0	22	0	0	6	grado0	negativo	negativo	0	0	162	2,6
284	mujer	41	esquema C	16	1	0	26	1	0	35	grado0	negativo	negativo	0	2	690	2,6
285	hombre	26	esquema D	13	0	0	14	0	0	16	grado0	negativo	negativo	0	2	310	2,6
286	hombre	52	esquema C	12	0	0	35,5	0	0	34	grado0	positivo	negativo	0	0	173	2,7
287	hombre	44	esquema E	4	0	0	19,5	0	1	34,5	grado1	negativo	negativo	0	0	217	2,6
288	hombre	59	esquema B	3	0	1	31	1	0	41	grado0	negativo	negativo	0	0	302,5	2,46
289	hombre	30	esquema A	4	0	0	40,5	0	1	39	grado1	negativo	negativo	0	0	36	2,6
290	hombre	38	esquema B	5	0	0	27	0	0	29,5	grado1	negativo	negativo	0	0	667	3,86
291	hombre	42	esquema F	3	0	0	19	0	0	16	grado0	negativo	negativo	1	0	548	5,63
292	hombre	40	esquema F	3	0	0	25	0	0	24	grado0	negativo	negativo	0	0	531	2,3
293	mujer	34	esquema A	3	0	0	27	0	0	27	grado0	negativo	negativo	0	0	73,5	4,07
294	mujer	48	esquema C	3	1	2	46,5	1	1	44,5	grado2	negativo	negativo	0	0	218	2,6
295	hombre	48	esquema B	32	0	0	34	0	0	70	grado 3 y grado 4	negativo	negativo	0	2	679	2,6
296	mujer	41	esquema D	8	0	0	28	0	0	34	grado0	negativo	negativo	0	0	173	2,6
297	hombre	31	esquema D	3	0	0	23	0	0	19	grado0	negativo	negativo	0	0	172	3,85
298	hombre	45	esquema B	3	0	0	30,5	1	0	29,5	grado1	negativo	negativo	0	0	165	2,6
299	hombre	47	esquema B	3	1	0	27	0	0	24	grado0	negativo	negativo	0	0	171,5	2,7
300	mujer	26	esquema A	3	0	0	30	0	0	31	grado0	negativo	negativo	0	0	299	2,6
301	hombre	58	esquema D	3	0	1	43	1	2	53	grado2	negativo	negativo	0	0	198	4,19

Nº	Sexo	Edad	Esquema	T. T.	TGO B.	TGO 3-6	Me TGO	TGP B	TGP 3-6	Me TGP	Grado Hep.	C. con VHB	C.con VHC	CD4 B	CV B	Me CD4	Me CV
302	mujer	35	esquema C	8	0	0	18	0	0	12,5	grado0	negativo	negativo	0	0	341	2,6
303	mujer	33	esquema D	3	1	1	34	1	1	41,5	grado1	negativo	negativo	0	0	365	3
304	hombre	30	esquema D	6	0	1	34	0	2	30,5	grado2	negativo	negativo	0	0	502	4,03
305	mujer	32	esquema A	7	0	0	17	0	0	17	grado0	negativo	negativo	0	0	312,5	2,6
306	hombre	32	esquema A	3	0	0	19	0	0	27	grado0	negativo	negativo	0	0	59	2,6
307	mujer	33	esquema A	3	0	0	22,5	0	0	26,5	grado0	negativo	negativo	0	0	319	2,6
308	hombre	65	esquema A	4	0	0	26	0	0	20,5	grado0	negativo	negativo	0	2	52,5	2,6
309	hombre	37	esquema E	3	0	0	26	0	0	22,5	grado0	negativo	negativo	0	2	383	2,6
310	hombre	60	esquema A	3	0	0	38	0	0	46	grado1	negativo	negativo	0	2	371	2,6
311	mujer	46	esquema F	3	0	0	26	0	0	22	grado0	negativo	negativo	0	0	209	3,1
312	hombre	47	esquema E	9	0	0	28	0	0	44	grado2	negativo	negativo	0	2	173	2,6
313	hombre	51	esquema C	3	0	0	21	0	0	16	grado0	negativo	negativo	0	2	183,5	2,6

Legenda

Nº =Número de paciente

TGO B= TGO basal

2 =186 a 370 U/L
2= 93 a 185 U/L
1= 47 a 92 U/L
0= 0 a 46 U/L

TGP B= TGP basal

3=206 a 410 U/L
2=103 a 205 U/L
1=52 a 102 U/L
0=0 a 51U/L

TGO 3-6= TGO de 3 a 6 meses

2 =186 a 370 U/L
2= 93 a 185 U/L
1= 47 a 92 U/L
0= 0 a 46 U/L

TGP 3-6= TGP de 3 a 6 meses

3=206 a 410 U/L
2=103 a 205 U/L
1=52 a 102 U/L
0=0 a 51U/L

T.T.= Tiempo de tratamiento

Me TGO =Mediana de TGO(U/L)

Me TGP =Mediana de TGP(U/L)

CD4 B= CD4 basal

Me CD4= Mediana de CD4(células/uL)

CV B= Carga viral basal

Me CV= Mediana de carga viral (copias/mL)(Log)